

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international**



**(43) Date de la publication internationale  
15 avril 2004 (15.04.2004)**

**PCT**

**(10) Numéro de publication internationale  
WO 2004/031160 A3**

**(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :**  
C07D 233/86, A61K 31/415, C07D 401/04,  
401/12, 407/04, 407/12, A61P 3/06, 3/10

Virolot, F-21490 Saint Julien (FR). OU, Khan [FR/FR]; 25, rue de Messigny, F-21121 Hauteville les Dijon (FR). RATEL, Philippe [FR/FR]; 27, rue des Marronniers, F-21121 Ahuy (FR). SAMRETH, Soth [FR/FR]; 33, rue de Dijon, F-21121 Daix (FR). THOMAS, Didier [FR/FR]; 22, impasse du Vert-Village, F-21850 Saint Apollinaire (FR).

**(21) Numéro de la demande internationale :**  
PCT/FR2003/002904

**(74) Mandataires :** GILLARD, Marie-Louise etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75340 Paris Cedex 07 (FR).

**(22) Date de dépôt international :** 3 octobre 2003 (03.10.2003)

**(81) États désignés (national) :** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

**(25) Langue de dépôt :** français

**(84) États désignés (régional) :** brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**(26) Langue de publication :** français

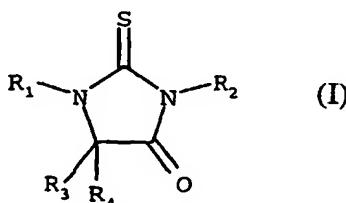
**Publiée :**

— avec rapport de recherche internationale

[Suite sur la page suivante]

**(54) Title: 2-THIOHYDANTOINE DERIVATIVE COMPOUNDS AND USE THEREOF FOR THE TREATMENT OF DIABETES**

**(54) Titre : COMPOSES DERIVES DE LA 2-THIOHYDANTOINE ET LEUR UTILISATION POUR LE TRAITEMENT DU DIABETE**



**(57) Abstract:** The invention relates to 2-thiohydantoin compounds selected from (a) compounds having general formula (I), wherein one of the radicals R<sub>1</sub> or R<sub>2</sub> comprises in the structure thereof two aromatic rings or represents the dibenzofuranyl group, R<sub>3</sub> represents a hydrogen atom, a halogen atom, a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl group, a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy group, a hydroxy group, a phenyl group or a benzyl group, and R<sub>4</sub> represents a hydrogen atom, a halogen atom or a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl group, (b) the addition salts of formula (I) compounds with a non-toxic acid, such as the pharmaceutically-acceptable salts thereof. The invention also relates to the method of preparing the inventive compounds, pharmaceutical compositions containing same and the use thereof as a pharmacologically-active substance, for example, in the treatment of diabetes, diseases caused by hyperglycaemia, hypertriglyceridaemia, dyslipidemia or obesity.

**(57) Abrégé :** L'invention concerne des composés de la 2-thiohydantoin choisie parmi les composés de formule générale (I): dans laquelle notamment l'un des radicaux R<sub>1</sub> ou R<sub>2</sub> comprend dans la structure deux noyaux aromatiques ou représente le groupe dibenzofuranyl, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe hydroxy, un groupe phényle ou un groupe benzyle, R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, et leurs sels d'addition avec un acide non toxique, notamment les sels pharmaceutiquement acceptables. Elle concerne également leur procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques les contenant, et leur utilisation en tant que substance pharmacologiquement active, notamment dans le cas du traitement du diabète, des maladies dues à une hyperglycémie, des hypertriglycéridémies, des dyslipidémies ou de l'obésité.

WO 2004/031160 A3



— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale:

27 mai 2004

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

10 / 529817  
JC17 Rec'd PCT/PTO 31 MAR 2005

COMPOSES DERIVES DE LA 2-THIOHYDANTOINE ET LEUR UTILISATION EN THERAPEUTIQUE

La présente invention concerne de nouveaux composés dérivés de la 2-thiohydantoïne (ou 2-thioxo-imidazolidin-4-one), leur procédé de fabrication et leur utilisation en tant que principes actifs pour la préparation de médicaments destinés 5 notamment au traitement du diabète.

**Art antérieur**

La chimie des composés de type thiohydantoïne est connue depuis de nombreuses années. Certains dérivés de cet hétérocycle ont été utilisés dans le domaine de la photographie, comme décrit par exemple dans US 2 551 134 ou 10 JP 81 111 847, ou dans le domaine des pesticides, essentiellement des herbicides ou des fongicides, comme décrit par exemple dans US 3 798 233, US 4 473 393 ou dans les publications Indian J. Chem., 1982, Vol 21B, p. 162-164, J. Indian Chem. Soc., 1981, Vol 58 (10), p. 994-995, Chem. Abst. 67, 82381v et Indian J. Chem., 1979, vol. 18B, p 257-261. Plus récemment, des composés comprenant le cycle 15 thiohydantoïne ont été préparés dans le but d'obtenir des produits actifs en thérapeutique : par exemple, US 3 923 994 décrit l'utilisation de 3-aryl-2-thiohydantoïnes pour leur activité antiarthritique ; US 3 984 430 propose de nouvelles thiohydantoïnes pour traiter les ulcères ; Indian J. Chem., 1978, Vol 16B, p. 71-72 décrit des coumaryl-thiohydantoïnes actives contre la tuberculose ; 20 US 4 312 881 revendique des acides et des esters comprenant le cycle 2-thiohydantoïne et présentant une activité de type prostaglandine ; Chem. Pharm. Bull, 1982, Vol. 30, n° 9, p. 3244-3254 décrit l'inhibition des aldose-réductases par des composés de type 1-(phénylsulfonyl)-2-thiohydantoïne ; Il Farmaco, Ed. Scientifico, 1983, Vol. 38, n° 6, p. 383-390 propose des 3-dialkylaminopropyl-2-thiohydantoïnes en tant qu'agents antiarythmiques ; WO 96/04248 décrit des dérivés 25 de type amide ou sulfonamide de la 2-thiohydantoïne antagonistes de l'angiotensine II ; WO 97/19932 revendique l'utilisation de dérivés de la 2-thiohydantoïne pour augmenter les taux de HDL ; WO 98/33776 cite une « banque » de composés obtenus par chimie combinatoire et testés pour leurs propriétés antimicrobienne ou 30 antalgique ; WO 93/18057 et EP 584 694 décrivent des acides ou des esters comprenant un cycle 2-thiohydantoïne et inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire ;

EP 580 459 et WO 97/00071 proposent des N-phényl-thiohydantoïnes possédant une activité anti-androgène.

D'autres publications, telles que par exemple J. Prakt. Chem., Vol 333(2), p. 261-266 ; Indian J. Chem., 1974, vol. 12, n° 6, p. 577-579 ; Chem. Abstr. 68, 5 (1968) 87240d et Organic Magn. Resonance, vol. 19 (1), p. 27-30 citent des préparations de composés comprenant le cycle 2-thiohydantoïne sans indiquer l'utilité industrielle.

La publication J. Pharm. Sc., Vol. 70, n° 8, p. 952-956 cite des dérivés cycliques de la sulfonylthiourée, parmi lesquels la thiourée peut être représentée par 10 un cycle thiohydantoïne, lesdits dérivés présentant une activité antidiabétique à la dose d'environ 100 mg/kg.

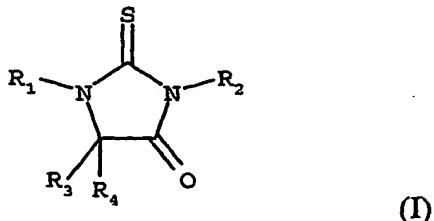
#### Objet de l'invention

La présente invention concerne des composés nouveaux comprenant dans leur structure l'hétérocycle 2-thiohydantoïne (ou 2-thioxo-imidazolidin-4-one) ainsi que 15 leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique, notamment pour la préparation d'un médicament destiné au traitement du diabète, des maladies dues à une hyperglycémie, des hypertriglycéridémies, des dyslipidémies ou de l'obésité.

#### Description

Selon l'invention, on propose des composés nouveaux comportant le cycle 2-thioxo-imidazolin-4-one (ou 2-thiohydantoïne) choisis parmi :

##### a) les composés de formule

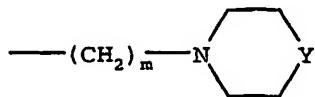


dans laquelle

- R<sub>1</sub> ou R<sub>2</sub> représentent chacun indépendamment

- 25 - un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> linéaire, ramifié ou cyclique,
- un groupe alcényle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,
- un groupe hydroxyalkyle en C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> ou l'un de ses groupes précurseurs,
- un groupe alcoxyalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>,

- un groupe  $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$ ,
- un groupe  $\text{N,N-dialkylaminoalkyl}$ ,
- un groupe



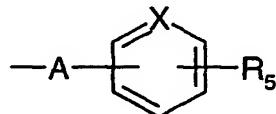
dans lequel m représente 2 ou 3, et

5 Y représente O ou  $\text{N-CH}_3$ ,

- un groupe dibenzofuranyle,
- un groupe  $(\text{CH}_2)_p\text{-Ar}$ , dans lequel

p représente 0 ou 1, et

10 Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyl en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , hydroxy, nitro, alcoxy en  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , méthylènedioxy,  $\text{SCH}_3$ , acide carboxylique libre ou estérifié, trifluorométhyl, trifluorométhoxy, cyano, morpholinyle ou



15 dans lequel

A représente O, S,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2$  ou  $\text{CH}_2\text{O}$ ,

X représente CH ou N et,

20  $\text{R}_5$  représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe  $\text{N,N-dialkylamino}$ , un groupe alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , un groupe alcoxy en  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , un groupe hydroxy libre ou estérifié par un aminoacide ou un groupe carboxyle ou alcoxy( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )carbonyle,

•  $\text{R}_3$  représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , un groupe alcoxy en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , un groupe hydroxy, un groupe phényle, ou un groupe benzyle;

25 •  $\text{R}_4$  représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,

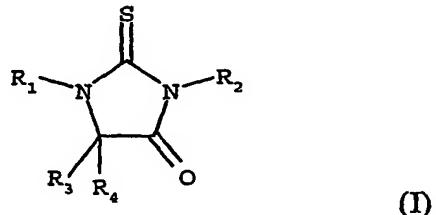
avec la condition que l'un au moins des substituants  $R_1$  et  $R_2$  comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques choisis parmi les groupes phényle ou pyridinyle, le groupe dibenzofuranyle, et

5 b) les sels d'addition des composés de formule (I) avec un acide non toxique lorsque lesdits composés de formule (I) comprennent une fonction salifiable basique.

Dans la présente description, le groupe dibenzofuranyle est considéré comme comprenant deux noyaux aromatiques.

Une famille de composés préférés selon l'invention sont les composés de formule (I) :

10

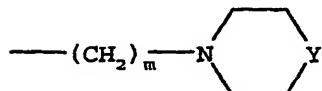


dans laquelle

•  $R_1$  et  $R_2$ , indépendamment l'un de l'autre représentent

- un groupe alkyle en  $C_1-C_5$ ,
- un groupe alcènyle en  $C_3-C_4$ ,
- un groupe hydroxyalkyle en  $C_2-C_3$ ,
- un groupe alcoxyalkyle en  $C_3-C_5$ ,
- un groupe  $CH_2-COOCH_3$ ,
- un groupe  $N,N$ -dialkylaminoalkyle,

20 - un groupe



dans lequel  $m$  représente 2 ou 3, et

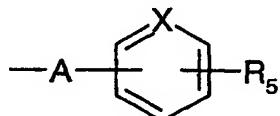
$Y$  représente O ou  $N-CH_3$ ,

- un groupe dibenzofuranyle,
- un groupe  $(CH_2)_p-Ar$ , dans lequel

25 -  $p$  représente 0 ou 1, et

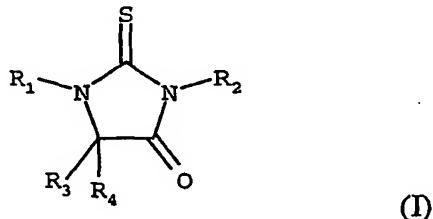
- Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les

halogènes, les groupes alkyl en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hydroxy, nitro, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, méthylènedioxy, ester, trifluorométhyl, trifluorométhoxy, cyano, morpholinyle ou le groupe



- 5 dans lequel
  - A représente O ou S,
  - X représente CH ou N et,
  - R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe N,N-dialkylamino, un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ou un groupe hydroxy libre ou estérifié par un aminoacide,
  - R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe hydroxy, un groupe phényle ou un groupe benzyle,
  - R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- 10 avec la condition que l'un au moins des substituants R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques choisis parmi les groupes phényle ou pyridinyle, ou représente le groupe dibenzofuranyl ;
- 15 et les sels d'addition des composés de formule (I) avec un acide non toxique lorsque lesdits composés de formule (I) comprennent une fonction salifiable basique.

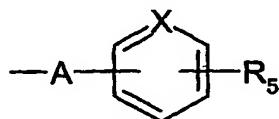
Parmi ces composés, on préfère tout particulièrement les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 25 • R<sub>1</sub> représente
  - un groupe alcényle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,
  - un groupe dibenzofuranyl,
  - un groupe (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar dans lequel n représente 0 ou 1, et

Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs des atomes ou groupes d'atomes choisis parmi : les halogènes, les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, nitro, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxyalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, ou le groupe



5

dans lequel

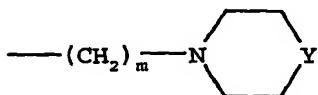
A représente O ou S,

X représente C ou N et,

10 R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe N,N-di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino, un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ou un groupe hydroxy libre ou estérifié par un aminoacide,

• R<sub>2</sub> représente

- un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>,
- un groupe alcènyle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,
- 15 - un groupe hydroxyalkyle en C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,
- un groupe alcoxyalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>,
- un groupe CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>,
- un groupe N,N-di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl,
- un groupe



20

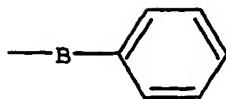
dans lequel m représente 2 ou 3, et

Y représente O ou N-CH<sub>3</sub>,

- un groupe (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Ar, dans lequel

p représente 0 ou 1, et

25 Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyl en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hydroxy, nitro, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, méthylènedioxy, ester, trifluorométhyl, trifluorométhoxy, cyano, morpholinyle ou le groupe



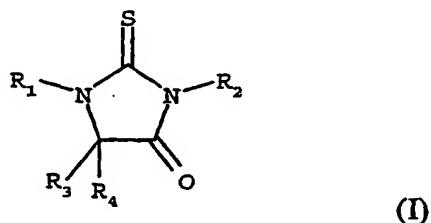
dans lequel

B représente O ou S ;

- R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe hydroxy, un groupe phényle ou un groupe benzyle,
- R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

avec la condition que l'un au moins des substituants R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques choisis parmi les groupes phényle ou pyridinyle ou que R<sub>1</sub> représente le groupe dibenzofuranyle.

Une autre famille de composés préférés selon l'invention sont les composés de formule (I) :



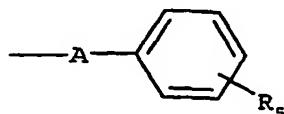
15 dans laquelle :

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, indépendamment l'un de l'autre, représentent
  - un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>,
  - un groupe alcèneyle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,
  - un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar dans lequel

20 n représente 0 ou 1, et

Ar représente un noyau phényle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, nitro, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, méthylènedioxy, carboxyle ou alcoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonyle, ou

25



dans lequel

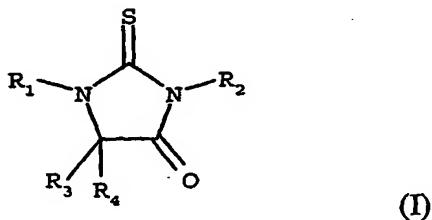
A représente  $\text{CH}_2\text{O}$  ou  $\text{OCH}_2$ , et,

$\text{R}_5$  représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , un groupe alcoxy en  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , ou un groupe carboxyle ou alcoxy( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )carbonyle,

5     •  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  
avec la condition que l'un au moins des substituants  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques.

Parmi ces composés on préfère tout particulièrement les composés de formule

10    (I) :



dans laquelle :

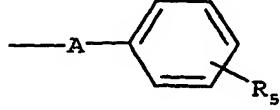
•  $\text{R}_1$  représente

- un groupe alcèneyle en  $\text{C}_3\text{-C}_4$ ,

15    - un groupe  $-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$  dans lequel

$n$  représente 0 ou 1, et

Ar représente un noyau phényle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , nitro, alcoxy en  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , carboxyle ou alcoxy( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )carbonyle, ou



dans lequel

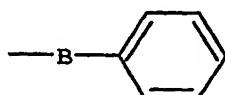
A représente  $\text{CH}_2\text{O}$  ou  $\text{OCH}_2$ , et,

25    •  $\text{R}_5$  représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , un groupe alcoxy en  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , ou un groupe carboxyle ou alcoxy( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )carbonyle,

•  $\text{R}_2$  représente

- un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>,
- un groupe alcènyle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,
- un groupe -Ar, dans lequel

5 Ar représente un noyau phényle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, nitro, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, méthylènedioxy, carboxyle ou alcoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonyle, ou



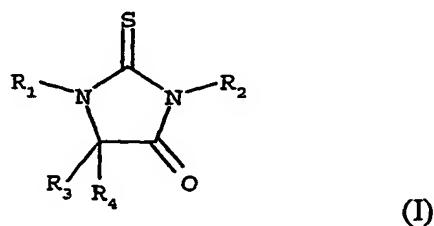
dans lequel

10 B représente CH<sub>2</sub>O, ou OCH<sub>2</sub>;

- R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

avec la condition que l'un au moins des substituants R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques.

15 Une autre famille de composés préférés selon l'invention sont les composés de formule I :



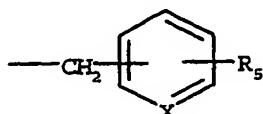
dans laquelle :

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, indépendamment l'un de l'autre, représentent
  - un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>,
  - un groupe alcènyle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,
  - un groupe hydroxyalkyle en C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, ou l'un de ses précurseurs, tels que le groupe (tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle,
  - un groupe alcoxyalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>,
  - un groupe (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Ar, dans lequel

20 p représente 0 ou 1, et

25

Ar représente un noyau aromatique phényle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes hydroxy, nitro, cyano, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, carboxyl, alcoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonyl, méthylthio, méthylènedioxy ou



5

dans lequel

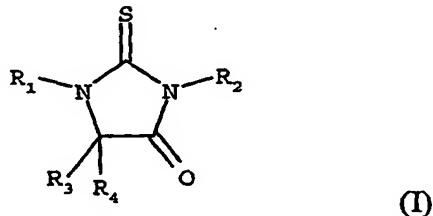
X représente CH ou N,

R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ou un groupe hydroxy,

10 • R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent, chacun indépendamment, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

avec la condition que l'un au moins des substituants R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques choisis parmi les groupes phényle ou pyridinyle.

15 Parmi ces composés, on préfère tout particulièrement les composés de formule (I) :



dans laquelle :

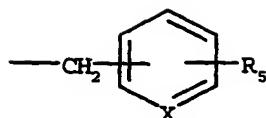
• R<sub>1</sub> représente

- un groupe alcène en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,

20 - un groupe (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar dans lequel

n représente 0 ou 1, et

Ar représente un noyau aromatique phényle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, nitro, ou le groupe



dans lequel

X représente CH ou N,

5 R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ou un groupe hydroxy,

• R<sub>2</sub> représente

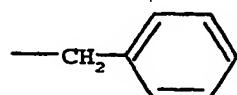
- un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>,
- un groupe alcèneyle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,
- un groupe hydroxyalkyle en C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, ou l'un de ses précurseurs, tels que le groupe

10 (tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkyle,

- un groupe alcoxyalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>,
- un groupe (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Ar, dans lequel

p représente 0 ou 1, et

15 Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes hydroxy, nitro, cyano, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, carboxyl, alcoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonyl, méthylthio, méthylènedioxy ou



• R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent, chacun indépendamment, un atome d'hydrogène ou un

20 groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

avec la condition que l'un au moins des substituants R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques choisis parmi les groupes phényle ou pyridinyle.

25 Des composés particulièrement préférés selon l'invention sont les composés de formule (I) dans laquelle l'un des radicaux R<sub>1</sub> ou R<sub>2</sub> représente le groupe phénoxyphényle, phénylthiophényle, (phénylméthoxy)phényle ou (phénylméthyl)phényle, les radicaux R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> et l'autre radical R<sub>1</sub> ou R<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment.

On préfère aussi les composé de formule (I) dans lesquels R<sub>3</sub> représente un groupe méthyle et R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

L'invention comprend également, lorsque les substituants R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont différents, les composés de configuration R, les composés de configuration S et leurs 5 mélanges.

L'invention comprend également les sels des composés de formule (I) lorsque ceux-ci comprennent dans leur structure une fonction salifiable basique, telle que par exemple une fonction amine, un groupe pyridine ou un groupe morpholine. Ces sels peuvent être obtenus avec des acides minéraux ou organiques non toxiques et 10 acceptables en thérapeutique, notamment les acides chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, méthanesulfonique, citrique, maleïque, fumarique, oxalique et trifluoroacétique.

L'invention concerne également les composés de formule (I) pour leur utilisation en tant que substance pharmacologiquement active.

15 En particulier, l'invention concerne l'utilisation d'au moins un composé selon la formule (I) ci-dessus en tant que principe actif pour la préparation d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique, notamment pour lutter contre les maladies dues à une hyperglycémie, le diabète, les hypertriglycéridémies, les dyslipidémies ou l'obésité.

## 20 Description détaillée

Dans la formule (I) représentant les composés selon l'invention, on entend par groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> une chaîne hydrocarbonée ayant de 1 à 4 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, ou bien encore cyclique. Des exemples de groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> comprennent les groupes méthyle, éthyle, propyle, butyle, 1-25 méthyléthyle, 1-méthylpropyle, 2-méthylpropyle et 1,1-diméthyléthyle. Par groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, on entend, une chaîne hydrocarbonée ayant de 1 à 5 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, ou bien encore cyclique. Des exemples de groupes alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> comprennent les groupes précédemment cités ainsi que les groupes pentyle, isopentyle et cyclopentyle. Lorsqu'un groupe phényle est substitué, le 30 substituant peut se trouver en position ortho, méta ou para, la position para étant préférée. Par groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> linéaire ou ramifié, on entend les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy et 1-méthyléthoxy.

Par atome d'halogène, on comprend les atomes de fluor, chlore, brome et iodé, les atomes de fluor et de chlore étant préférés.

Par groupe N,N-di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino, on désigne notamment les groupes diméthylamino, diéthylamino, dipropylamino et diisopropylamino.

5 Par groupe N,N-di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, on désigne notamment les groupes diméthylaminoéthyle, diéthylaminoéthyle, et diméthylaminopropyle.

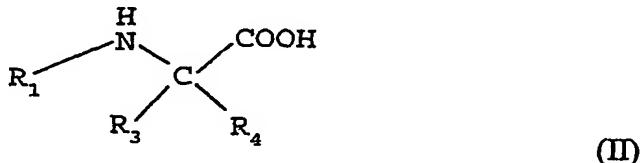
Par groupe alcényle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, on entend une chaîne hydrocarbonée comprenant 3 ou 4 atomes de carbone comprenant dans sa structure une liaison éthylénique entre 2 carbones.

10 Par groupe alcoxyalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, on entend une chaîne hydrocarbonée ayant 3 ou 4 atomes de carbone interrompu par un atome d'oxygène, notamment les groupes méthoxyéthyle et éthoxyéthyle.

15 Par groupe précurseur d'un groupe hydroxyalkyle, on entend un groupe capable de générer facilement le groupe hydroxyalkyle soit par le moyen d'une réaction chimique classique (hydrolyse par exemple) ou d'une réaction biologique (hydrolyse enzymatique par exemple). Un exemple d'un tel groupe précurseur est un groupe hydroxyalkyle protégé par un groupe tétrahydro-2H-pyran-2-yle, qui peut être hydrolysé en milieu acide pour conduire au dérivé hydroxylé correspondant.

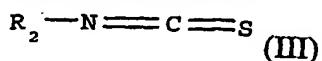
20 Les composés de formule (I) peuvent être préparés selon un premier procédé général A comprenant les étapes consistant à :

1) faire réagir un acide de formule



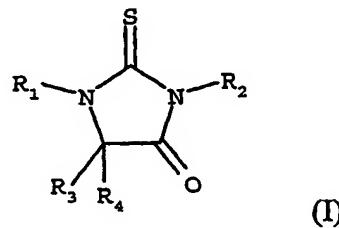
dans laquelle R<sub>1</sub> est tel que défini précédemment pour les composés de formule (I), R<sub>3</sub> représente H, alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, phényle ou benzyle et R<sub>4</sub> représente H ou alkyle,

25 avec un isothiocyanate de formule



dans laquelle R<sub>2</sub> représente un groupe tel que défini précédemment pour les composés de formule (I), dans un solvant tel que par exemple l'éthanol, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant, en

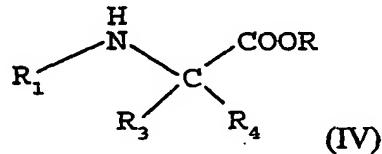
présence d'une base aprotique telle que par exemple la triéthylamine et pendant 1 à 20 heures, pour obtenir le composé de formule (I)



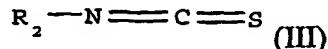
5 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> conservent la même signification que dans les produits de départ ;

b) si nécessaire, lorsque le composé de formule (I) obtenu ci-dessus comporte une fonction salifiable basique, telle que par exemple une amine, faire réagir ledit composé avec un acide minéral ou organique, dans un solvant anhydre, pour obtenir le sel du composé de formule (I).

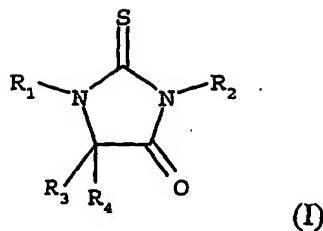
10 Selon une variante de ce procédé, on peut utiliser, à la place de l'acide de formule (II), un ester de formule (IV)



15 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis dans le procédé A et R représente un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, préférentiellement un groupe méthyle, éthyle ou isopropyle, que l'on fait réagir avec un isothiocyanate de formule (III),



la réaction étant alors conduite dans un solvant, tel que le toluène ou le xylène, en présence d'un acide faible organique, tel que l'acide acétique, à une température comprise entre 80 °C et la température d'ébullition du solvant, pendant 0,5 à 5 heures, pour obtenir le composé de formule (I)



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> conservent la même signification que dans les composés de départ. Ce procédé sera dénommé ci-après procédé E.

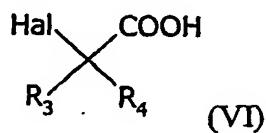
Les composés de formule (I) dans laquelle R<sub>3</sub> représente un atome d'halogène, notamment l'atome de fluor peuvent être obtenus à partir de composés de formule (I) dans lesquels R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène par action successive d'un agent halogénant, tel que le N-bromosuccinimide, de l'eau (qui permet d'obtenir le composé de formule (I) dans laquelle R<sub>3</sub> représente un groupe hydroxy) puis d'un agent halogénant, tel que le N,N-diéthylamino-trifluorure de soufre qui conduit au 10 composé de formule (I) dans laquelle R<sub>3</sub> représente un atome de fluor.

Les composés de formule (I) dans lesquels R<sub>3</sub> représente un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> peuvent être obtenus à partir des composés de formule (I) dans lesquels R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène, par action d'un agent halogénant, tel que le N-bromo succinimide, puis action d'un alcool aliphatique en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

15 Les composés de formule (II) sont généralement des produits connus ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme de métier, par exemple par réaction d'une amine primaire aliphatique ou aromatique de formule (V) :



20 dans laquelle R<sub>1</sub> est tel que défini précédemment, avec un acide halogéné de formule (VI)



25 dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, et R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis précédemment, de préférence en l'absence de solvant, en présence d'une base faible

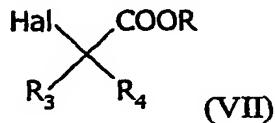
comme par exemple le bicarbonate de sodium et à une température comprise entre 60 et 150 °C, pendant 0,5 à 10 heures.

De préférence, on utilise un acide  $\alpha$ -bromé.

Les composés de formule (IV) sont généralement des produits connus ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme de métier, par exemple par réaction d'une amine primaire aliphatique ou aromatique de formule (V) :



dans laquelle  $R_1$  est tel que défini précédemment, avec un ester halogéné de formule 10 (VII)



15 dans laquelle Hal représente un atome d'halogène,  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis précédemment et R représente un groupe alkyle, notamment méthyle ou éthyle, de préférence en l'absence de solvant, en présence d'une base faible comme par exemple le bicarbonate de sodium ou une amine tertiaire, et à une température comprise entre 60 et 150 °C, pendant 0,5 à 10 heures.

De préférence, on utilise un ester  $\alpha$ -bromé.

20 Les composés de formule (III) sont généralement des produits connus ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme de métier, par exemple par réaction d'une amine primaire aliphatique ou aromatique de formule  $R_2-NH_2$  avec le thiophosgène en présence d'une amine tertiaire ou avec le 1,1'-thiocarbonyldiimidazole.

25 Les exemples suivants de préparation de composés selon la formule (I) permettront de mieux comprendre l'invention.

Dans ces exemples, on désigne par « préparation » les exemples décrivant la synthèse de composés intermédiaires et par « exemples » ceux décrivant la synthèse de composés de formule (I) selon l'invention. Les points de fusion sont mesurés au 30 banc Kofler et les valeurs spectrales de Résonance Magnétique Nucléaire sont

caractérisées par le déplacement chimique calculé par rapport au TMS, par le nombre de protons associés au signal et par la forme du signal (s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, m pour multiplet). La fréquence de travail et le solvant utilisé sont indiqués pour chaque composé.

5 Si les composés comprennent un carbone asymétrique, l'absence d'indication particulière signifie que le composé est sous sa forme racémique, et la présence du signe de chiralité (R ou S) signifie que le composé est sous sa forme chirale.

#### PREPARATION I

10 N-(4-phénoxyphényl)alanine

On mélange intimement par broyage dans un mortier 203,7 g (1,1 mole) de 4-(phénoxy)aniline et 323 g (3,84 moles) de bicarbonate de sodium. Le mélange est ensuite placé dans un réacteur de 2l, équipé d'une agitation robuste, et on ajoute 306 ml (3,3 moles) d'acide 2-bromopropanoïque. Le mélange est chauffé sous agitation à 90°C pendant 1 heure, puis refroidi et versé sur 2l d'eau froide. Le milieu d'hydrolyse est ensuite acidifié lentement jusqu'à pH 4 à l'aide d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité formé est séparé par filtration, lavé à l'eau plusieurs fois sur le filtre puis séché à l'étuve à vide.

15 On obtient ainsi 178,5 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 63 %).

F = 160°C

#### PREPARATION II

1-(isothiocyanato)-4-(phénylthio)benzène

On prépare une solution de 10 g (50 mmole) de 4-(phénylthio)aniline dans 40 ml de diméthylformamide et on ajoute, à 0°C et sous agitation, une solution de 10,8 g (55 mmole) de 1,1'-thiocarbonyldiimidazole dans 35 ml de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 5 h à 5 °C, puis versé sur de l'eau glacée. Le mélange obtenu est extrait deux fois par 180 ml de dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie en éluant par du cyclohexane. On obtient le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 96 %).

### PREPARATION III

#### N-[4-(4-fluorophénoxy)phényl]alanine

En opérant de façon analogue à la préparation I, mais en utilisant comme produit de départ la 4-(4-fluorophénoxy)aniline, on obtient le produit attendu, utilisé ultérieurement sans purification complémentaire (rendement = 88 %).

### PREPARATION IV

#### N-[4-(4-hydroxyphénoxy)phényl]alanine

En opérant de façon analogue à la préparation I, mais en utilisant comme produit de départ le 4-(4-aminophénoxy)phénol, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin blanc (rendement = 75 %).

F = 188 °C

### PREPARATION V

#### N-[4-(phénylthio)phényl]alanine

En opérant de façon analogue à la préparation I, mais en utilisant comme produit de départ la 4-(phénylthio)aniline, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune clair (rendement = 81 %).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO) : 7,24 (m, 4H) ; 7,11 (t, 1H) ; 7,03 (d, 2H) ; 6,61 (d, 2H) ; 3,98 (q, 1H) ; 1,39 (d, 3H).

### PREPARATION VI

#### 20 Acide 2-[(4-phénoxyphényl)amino] butanoïque, éthyl ester

On mélange 5 g (27 mmole) de 4-(phénoxy)aniline et 10,72 g (55 mmole) de 2-bromobutanoate d'éthyle et on ajoute 3,36 g (40 mmole) de bicarbonate de sodium. Le mélange est agité pendant 5 h à 140 °C puis refroidi et repris par 70 ml d'eau et 150 ml d'éther éthylique. Après décantation, la phase aqueuse est à nouveau extraite par 75 ml d'éther éthylique. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange méthylcyclohexane/acétate d'éthyle (8/2 ; v/v). On obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 80 %).

30 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO) : 7,29 (m, 2H) ; 7,01 (t, 1H) ; 6,83 (m, 4H) ; 6,59 (d, 2H) ; 5,91 (d, 1H) ; 4,11 (m, 2H) ; 3,86 (q, 1H) ; 1,78 (m, 2H) ; 1,17 (t, 3H) ; 0,97 (t, 3H).

### PREPARATION VII

#### 2-méthyl-N-(4-phénoxyphényl)alanine

On prépare une solution de 15 g (67,7 mmole) du chlorhydrate de 4-(phénoxy)aniline dans 200 ml de diméthylformamide et on ajoute 13,7 g (82 mmole) 5 d'acide 2-bromo-2-méthylpropanoïque puis 9,5 ml (67,7 mmole) de triéthylamine. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 24 h à 100 °C, puis refroidi et versé sur 250 ml d'eau glacée. Le mélange est extrait par 2 fois 250 ml d'acétate d'éthyle et les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est 10 purifié par chromatographie sur gel de silice. On obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 75 %).

F = 192 °C

### PREPARATION VIII

#### 2-méthyl-N-(2-propényl)-alanine, méthyl ester

15 On mélange 15 ml d'allylamine et 12 g de 2-bromo-2-méthylpropanoate de méthyle et on porte le mélange à 80°C pendant une nuit. L'excès d'amine est chassé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (7/3 ; v/v). On obtient ainsi le produit attendu sous forme d'une huile jaune pâle (rendement = 11%).

20 RMN <sup>1</sup>H: (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz) 1,20 (s, 6H) ; 3,03 (s, 2H) ; 3,62 (s, 3H) ; 4,98 (d, 1H) ; 5,11 (d, 1H) ; 5,79 (m, 1H).

### PREPARATION IX

#### N-(4-phénoxyphényl)-phénylalanine

On prépare un mélange de 2,17 g (7,3 mmole) de 4-phénoxy-iodobenzène, 25 1,02 g (6,2 mmole) de phénylalanine, 0,48 g de dichlorure de bis (tri-o-tolyl palladium), 125 mg d'iodure cuivreux, 240 mg de chlorure de benzyltriéthylammonium et 876 mg de carbonate de potassium dans 12 ml de diméthylformamide, 1,2 ml d'eau et 2,4 ml de triéthylamine. Ce milieu réactionnel est maintenu sous agitation à 100 °C pendant 24 h puis refroidi. On ajoute 50 ml de 30 toluène et concentre sous pression réduite. Le résidu est repris dans 40 ml d'acétate d'éthyle et 40 ml d'eau et le mélange est acidifié jusqu'à pH 2. Le précipité formé est séparé par filtration et lavé avec 10 ml d'eau et 5 ml d'acétate d'éthyle, puis séché.

On obtient ainsi 640 mg du produit attendu sous forme d'un solide fin gris (rendement = 30 %).

F = 194 °C

#### PREPARATION X

5 N-[4-(4-fluorophénoxy)phényl]alanine, éthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation VII, mais en utilisant comme produits de départ la 4-(4-fluorophénoxy)aniline et le 2-bromopropanoate d'éthyle, dans l'éthanol et en présence d'acétate de sodium, on obtient le produit attendu sous forme d'un liquide huileux beige, utilisé ultérieurement sans purification complémentaire (rendement = 80 %).

#### PREPARATION XI

N-[4-(3-chlorophénoxy)phényl]alanine

On prépare une solution de 0,8 g (3,64 mmole) de 4-(3-chlorophénoxy)aniline dans 10 ml de diméthoxyéthane et on ajoute 0,328 ml (3,64 mmole) d'acide 2-bromopropanoïque et 0,5 ml de triéthylamine. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 24 h à 50 °C puis refroidi et versé sur 50 ml d'eau. Le mélange est amené à pH basique par addition d'une solution d'hydroxyde de sodium et extrait par 50 ml d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ensuite acidifiée par une solution d'acide chlorhydrique jusqu'à pH 4 et extraite par 2 fois 70 ml d'éther éthylique. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,75 g du produit attendu sous forme d'un solide beige, utilisé ultérieurement sans purification complémentaire (rendement = 70 %).

F = 138-140 °C

25 PREPARATION XII

N-[4-(2-chlorophénoxy)phényl]alanine

En opérant de façon analogue à la préparation XI, mais en utilisant comme produit de départ la 4-(2-chlorophénoxy)aniline, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile (rendement = 70 %). Ce composé est utilisé ultérieurement sans purification complémentaire.

### PREPARATION XIII

#### N-[4-[3-(diméthylamino)phénoxy]phényl]alanine, éthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation VII, mais en utilisant comme produit de départ la 4-[3-(diméthylamino)phénoxy]aniline, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile marron (rendement = 64 %).

5 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7,18 (t, 1H) ; 6,89 (q, 2H) ; 6,60 (q, 2H) ; 6,41 (m, 2H) ; 6,23 (2d, 1H) ; 4,21 (q, 2H) ; 4,06 (q, 1H) ; 2,91 (s, 6H) ; 1,47 (d, 3H) ; 1,26 (t, 3H).

### PREPARATION XIV

#### 10 N-[4-phénoxyphényl)méthyl]alanine, éthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation VII, mais en utilisant comme produit de départ le 4-phénoxy-benzèneméthanamine et le 2-bromopropanoate d'éthyle, dans le dioxane on obtient le produit attendu sous forme d'une huile beige (rendement = 37 %).

15 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO) : 7,37 (m, 4H) ; 7,12 (t, 1H) ; 6,97 (m, 4H) ; 4,09 (q, 2H) ; 3,63 (2d, 2H) ; 3,24 (q, 1H) ; 1,20 (m, 6H).

### PREPARATION XV

#### N-[2-phénoxy-5-pyridinyl]alanine

En opérant de façon analogue à la préparation I, mais en utilisant comme 20 produits de départ la 5-amino-2-phénoxypyridine et l'acide 2-bromopropanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide mal cristallisé, utilisé ultérieurement sans purification complémentaire.

### PREPARATION XVI

#### N-[4-(4-chlorophénoxy)phényl]alanine, éthyl ester

25 En opérant de façon analogue à la préparation X, au départ de 4-(4-chlorophénoxy)aniline, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 78%).

F = 156°C

PREPARATION XVII

## N-[4-(phénylthio)phényl]glycine

En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ de 4-(phénylthio)aniline et d'acide bromacétique, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile (rendement = 93%).

RMN  $^1\text{H}$ : (DMSO  $d_6$ , 250 MHz) 4,13 (s, 2H) ; 6,61 (d, 2H) ; 7,09 (d, 2H) ; 7,30 (m, 5H)

PREPARATION XVIII

## 2-méthyl-N-[4-(phénylthio)phényl]alanine

En opérant de façon analogue à la préparation XVII, au départ d'acide 2-bromo-2-méthylpropanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile (rendement = 99%).

RMN  $^1\text{H}$ : (DMSO  $d_6$ , 300 MHz) 1,40 (s, 6H) ; 6,57 (d, 2H) ; 7,02 (d, 2H) ; 7,18 (m, 5H).

PREPARATION XIX

## 15 N-(4-phénoxyphényl)-2-phénylglycine

En opérant de façon analogue à la préparation XI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 67%).

$F = 145^\circ\text{C}$

PREPARATION XX

## 20 Acide 2-[4-phénoxyphényl]amino]pentanoïque

En opérant de façon analogue à la préparation I, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte (rendement = 70%).

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 300 MHz) : 0,91 (t, 3H) ; 1,43 (m, 2H) ; 1,69 (m, 2H) ; 3,81 (t, 1H) ; 6,59 (d, 2H) ; 6,83 (m, 4H) ; 6,99 (t, 1H) ; 7,29 (t, 2H).

PREPARATION XXI

## Acide 1-[(4-phénoxyphényl)amino]cyclopropanecarboxylique, éthyl ester

a) On prépare une suspension de 6,15 g d'acide 1-aminocyclopropane carboxylique dans 100 ml d'éthanol et on ajoute doucement 6,5 ml de chlorure de thionyle. Le mélange réactionnel est chauffé à doux reflux pendant 8 heures puis concentré sous pression réduite, en ajoutant du toluène pour chasser l'éthanol. On obtient ainsi 10 g du chlorhydrate de l'ester éthylique de l'acide de départ.

b) On mélange 1,25 g du chlorhydrate de l'ester obtenu ci-dessus avec 6,25 g de diacétyl-tri(4-phénoxyphényl)bismuth dans 20 ml de dichlorométhane et on ajoute 1,1 ml de triéthylamine et 22 mg de poudre de cuivre. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit, puis chromatographié sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/cyclohexane (8/2 ; v/v). On obtient ainsi 0,47 g du produit attendu (rendement = 24%).

F = 80°C

#### PRÉPARATION XXII

10 Acide 1-[(4-phénoxyphényl)amino]cyclopropanecarboxylique

On mélange 0,35 g de l'ester obtenu selon la préparation XXI, 1 ml d'une solution de soude à 10%, 20 ml de diméthoxyéthane et 20 ml de méthanol et on agite ce milieu réactionnel à température ambiante pendant une nuit. Ce mélange est ensuite concentré sous pression réduite et repris par 20 ml d'eau. La solution obtenue est filtrée et acidifiée par une solution N d'acide chlorhydrique. Le précipité est extrait par du dichlorométhane et la phase organique obtenue est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. On obtient ainsi l'acide attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 97%).

F = 163°C

20 PRÉPARATION XXIII

Acide 2-[(4-phénoxyphényl)amino]-4-méthylpentanoïque

En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ d'acide 2-bromo-4-méthylpentanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte (rendement = 10%).

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 0,9 (m, 6H) ; 1,6 (m, 2H) ; 1,8 (m, 1H) ; 3,8 (t, 1H) ; 6,6 (d, 2H) ; 6,9 (m, 4H) ; 7,0 (t, 1H) ; 7,3 (t, 1H).

#### PRÉPARATION XXIV

N-(2,6-diméthylphényl)-2-méthylalanine

En opérant de façon analogue à la préparation XI, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux beiges (rendement = 53%).

F = 148°C

PREPARATION XXV

## N-[4-(phénylethoxy)phényl]alanine, éthyl ester

On prépare une solution de 15 g (63,6 mmole) du chlorhydrate de 4-(phénylethoxy)aniline dans 200 ml de diméthylformamide et on ajoute 13,8 g (76,4 mmole) de 2-bromopropanoate d'éthyle, puis 8,9 ml (63,6 mmole) de triéthylamine. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 24 h à 100 °C, puis refroidi et versé sur 200 ml d'eau glacée. Le mélange est extrait par 2 fois 200 ml d'acétate d'éthyle et les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (95/5 ; v/v). On obtient ainsi 10 g du produit attendu sous forme d'une huile qui évolue en cristaux beiges (rendement : 52%).

F = 70 °C

PREPARATION XXVI

## 15 N-[4-(phénylethoxy)phényl]alanine

On dissout 1 g (3,34 mmole) de l'ester obtenu selon la préparation XXV dans 30 ml de diméthoxyéthane et on ajoute 6,7 ml (6,7 mmole) d'une solution normale de soude. Le mélange réactionnel est agité pendant 18 h à température ambiante puis concentré partiellement sous pression réduite. Le résidu est repris dans 10 ml d'eau puis acidifié à l'aide d'acide chlorhydrique dilué jusqu'à pH4. Le solide blanc précipité est séparé par filtration, rincé par 3 ml d'eau puis séché sous vide. On obtient ainsi 0,68 g du produit attendu sous forme d'une poudre fine blanche (rendement = 75 %).

F = 202 °C

25 PREPARATION XXVII

## N-[4-(phénylethoxy)phényl]glycine, éthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation XXV, mais en utilisant comme produits de départ le chlorhydrate de 4-(phénylethoxy)aniline et le bromacétate d'éthyle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux beiges (rendement = 79 %).

30 F = 70 °C

### PREPARATION XXVIII

Acide 2-méthyl-2-[[4-(phénylethoxy)phényl]amino]propanoïque, méthyl ester

On mélange 3 g (15 mmole) de 4-(phénylethoxy)aniline et 5,5 g (30 mmole) d'ester méthylique de l'acide 2-bromo-2-méthylpropanoïque et on ajoute 5 1,95g de bicarbonate de sodium. Le milieu réactionnel est agité pendant 5h à 140°C puis refroidi et repris par 50 ml d'eau et 100 ml d'éther éthylique. La phase aqueuse séparée est à nouveau extraite par 50 ml d'éther éthylique et les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en 10 éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (8/2 ; v/v). On obtient le produit attendu sous forme d'un solide cristallisé beige (rendement = 75 %).

F < 50 °C

### PREPARATION XXIX

Acide 2-méthyl-2-[[4-(phénylethoxy)phényl]amino]propanoïque

15 En opérant de façon analogue à la préparation XXVI, mais en utilisant comme produit de départ le composé obtenu selon la préparation XXVIII, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre couleur crème (rendement = 82 %).

F = 210 °C

### PREPARATION XXX

20 Acide 2-[[4-(phénylethoxy)phényl]amino]pentanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation XXVIII, au départ de l'ester éthylique de l'acide 2-bromopentanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile qui cristallise dans l'alcool isopropylique (rendement = 56%).

F = 68°C

### PREPARATION XXXI

Acide 2-[[4-(phénylethoxy)phényl]amino]butanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation XXVIII, au départ de l'ester éthylique de l'acide 2-bromobutanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile (rendement = 76%).

30 RMN 1H: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : 1,00 (t, 3H) ; 1,23 (t, 3H) ; 1,81 (m, 2H) ; 3,92 (t, 1H) ; 4,15 (q, 2H) ; 4,98 (s, 2H) ; 6,58 (d, 2H) ; 6,83 (d, 2H) ; 7,34 (m, 5H).

PREPARATION XXXII

## Acide 2-[(3-fluorophényl)amino]butanoïque, éthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation XXVIII, au départ de 3-fluoroaniline et de 2-bromobutanoate d'éthyle, on obtient le produit attendu sous 5 forme d'une huile orange (rendement = 66%).

RMN 1H: (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 0,99 (t, 3H) ; 1,28 (t, 3H) ; 1,81 (m, 2H) ; 3,98 (m, 1H) ; 4,22 (q, 2H) ; 4,25 (d, 1H) ; 6,37 (m, 3H) ; 7,09 (m, 1H).

PREPARATION XXXIII

## 1-isothiocyanato-4-(phénylméthyl)benzène

10 On prépare une solution de 5 g (27 mmole) de 4-(phénylméthyl)aniline dans 20 ml de diméthylformamide et on ajoute, à 0°C et sous agitation, une solution de 5,7 7 g (29 mmole) de 1,1'-thiocarbonyldiimidazole dans 20 ml de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 5 h à 5 °C, puis versé sur de l'eau glacée. Le mélange obtenu est extrait deux fois par 100 ml de dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie en éluant par du cyclohexane. On obtient ainsi le produit attendu sous forme d'une huile qui cristallise au réfrigérateur (rendement = 88 %).

F < 50 °C

PREPARATION XXXIV

## N-[4-(phénylméthyl)phényl]alanine, éthyl ester

On mélange 3 g (16,4 mmole) de 4-(phénylméthyl)aniline et 4,3 ml (32,7 mmole) de 2-bromopropanoate d'éthyle et on ajoute 2,06 g (24,6 mmole) de bicarbonate de sodium. Le mélange est agité pendant 5 h à 140 °C puis refroidi et 25 repris par 50 ml d'eau et 100 ml d'éther éthylique. Après décantation, la phase aqueuse est à nouveau extraite par 50 ml d'éther éthylique. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange méthylcyclohexane/acétate d'éthyle (8/2 ; v/v). On 30 obtient ainsi 4,5 g du produit attendu sous forme d'une huile jaune-orangé (rendement = 97 %).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO) : 7,17 (m, 5H) ; 6,91 (d, 2H) ; 6,45 (d, 2H) ; 5,80 (d, 1H) ; 4,07 (q, 2H) ; 3,96 (q, 1H) ; 3,75 (s, 2H) ; 1,34 (d, 3H) ; 1,14 (t, 3H).

#### PREPARATION XXXV

##### N-[4-(phénylethyl)phényl]alanine

5 On dissout 2 g (7 mmoles) de l'ester obtenu selon la préparation XXXIV dans 60 ml de diméthoxyéthane et on ajoute 14 ml (14 mmoles) d'une solution normale de soude. Le mélange est agité pendant 18 heures à température ambiante puis concentré partiellement sous pression réduite. Le résidu est repris dans 25 ml d'eau, puis acidifié à l'aide d'acide chlorhydrique dilué jusqu'à pH4. Le solide blanc 10 précipité est séparé par filtration, lavé à l'eau puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi le produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 64%).

F = 119 °C

#### PREPARATION XXXVI

##### N-[4-phénylethyl]phényl]glycine

15 On prépare une solution de 18,3 g (0,1 mole) de 4-benzylaniline dans 150 ml de diméthylformamide et on ajoute 20,5 g (0,12 mole) d'acide bromoacétique, puis 14 ml de triéthylamine. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à 100°C puis refroidi et versé sur 200 ml d'eau glacée. Le mélange est extrait par 2 fois 200 ml d'acétate d'éthyle et les phases organiques rassemblées sont lavées puis séchées 20 sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (95/5 ; v/v). On obtient ainsi le composé attendu sous forme de cristaux beiges (rendement = 43 %).

F = 148 °C

#### 25 PREPARATION XXXVII

##### 2-méthyl-N-[4-(phénylethyl)phényl]alanine

On mélange intimement dans un mortier 183 g (1 mole) de 4-benzylaniline et 294 g (3,5 moles) de bicarbonate de sodium. Le mélange est placé dans un réacteur équipé d'une agitation robuste et on ajoute 600 g (3 moles) d'acide 30 2-bromo-2-méthylpropanoïque. Le mélange est agité pendant une heure à 90 °C puis refroidi et versé sur 2 l d'eau froide. Le milieu d'hydrolyse est acidifié lentement jusqu'à pH 4 à l'aide d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité formé est séparé

par filtration, lavé à l'eau et séché en étuve à vide. On obtient ainsi le composé attendu sous forme de cristaux rose pâle (rendement = 83 %).

F = 130 °C

#### PREPARATION XXXVIII

5 N-[4-(4-hydroxyphénylméthyl)phényl]glycine, éthyl ester

On prépare une solution de 340 mg (1,71 mmole) de 4-[(4-aminophénol)méthyl]phénol et 0,28 ml (2,55 mmoles) de bromacétate d'éthyle dans 10 ml de 1,2-diméthoxyéthane et on ajoute 0,36 ml (2,55 mmoles) de triéthylamine. Le mélange réactionnel est porté à doux reflux pendant 1,5 heure puis concentré sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange toluène/acétate d'éthyle (9/1 ;v/v). On obtient ainsi le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 62%).

10 RMN 1H: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : 1,32 (t, 3H) ; 3,83 (s, 2H) ; 3,90 (s, 2H) ; 4,28 (q, 2H); 6,57 (d, 2H) ; 6,77 (d, 2H) ; 7,03 (t, 4H).

15 PREPARATION XXXIX

N-[4-(4-pyridinylméthyl)phényl]alanine

En opérant de façon analogue à la préparation XXXVII, au départ de 4-(4-pyridinylméthyl)aniline et d'acide 2-bromopropanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile (rendement = 17%)

20 RMN 1H: (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz) : 1,34 (d, 3H); 3,79 (s, 2H); 3,88 (q, 1H); 6,48 (d, 2H); 6,95 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 8,43 (d, 2H).

#### Exemple 1

5-méthyl-1-(4-phénoxyphénol)-3-phénol-2-thioxo-4-imidazolidinone

25 On prépare un mélange de 175 g (0,68 mole) du composé obtenu selon l'étape précédente et de 104 ml de triéthylamine dans 21 d'éthanol. La solution obtenue est filtrée sur verre fritté et on ajoute 89,5 ml (0,75 mole) d'isothiocyanate de phényle. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 heures. Le précipité blanc formé est séparé par filtration puis repris en solution 30 dans un mélange dichlorométhane/éthanol. La solution est traitée au charbon actif, filtrée et partiellement reconcentrée à l'évaporateur sous pression réduite. Le précipité

blanc obtenu est séparé par filtration, lavé avec de l'éthanol et séché. On obtient ainsi 228,3 g du produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 89 %).

F = 141 °C

Exemples 2 et 3

5 5(S)-méthyl-1-(4-phénoxyphényle)-3-phényle-2-thioxo-4-imidazolidinone (exemple 2)

5(R)-méthyl-1-(4-phénoxyphényle)-3-phényle-2-thioxo-4-imidazolidinone (exemple 3)

On prépare une solution de 50 mg du composé racémique obtenu selon l'exemple 1 dans 1 ml d'un mélange hexane/dichlorométhane. Cette solution est injectée dans un dispositif de chromatographie préparative à haute pression équipé

10 d'une colonne 250x20 mm, CHIRALPACK AD 10 µm (fournie par DAICEL).

L'éluant est un mélange hexane/isopropanol 75/25, avec un débit de 10 ml/min. Le composé de configuration (S) présente un temps de rétention de l'ordre de 21 à 26 min et le composé de configuration (R) présente un temps de rétention d'environ 32 à 37 min. Les composés séparés, récupérés en solution après chromatographie,

15 sont obtenus par évaporation du solvant à basse température. On obtient ainsi environ 9 mg de chacun des deux énantiomères :

Exemple 2 : (énantiomère S) :  $\alpha_D^{23} = + 8^\circ$  (C = 1,24 ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Exemple 3 : (énantiomère R) :  $\alpha_D^{23} = - 6^\circ$  (C = 1,02 ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

La preuve de la configuration des deux énantiomères a été établie par synthèse non équivoque, au départ de la (R)alanine et de la (S)alanine.

Exemple 4

5-méthyl-1,3-bis(4-phénoxyphényle)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant l'isothiocyanate de 4-phénoxyphényle à la place de l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc cassé (rendement = 74 %).

F = 184-186 °C

Exemple 5

3-(4-méthoxyphényle)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényle)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1 mais en utilisant l'isothiocyanate

30 de 4-méthoxyphényle à la place de l'isothiocyanate de phényle, et en utilisant

l'acétonitrile comme milieu solvant, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 84 %).

F = 170 °C

Exemple 6

5 5-méthyl-3-(4-nitrophényl)-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant l'isothiocyanate de 4-nitrophényle à la place de l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre orangée (rendement = 70 %).

F = 210-212 °C

10 Exemple 7

3-(4-hydroxyphényl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1 mais en utilisant l'isothiocyanate de 4-hydroxyphényle à la place de l'isothiocyanate de phényle, et en utilisant comme solvant l'acétonitrile, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin blanc (rendement = 71 %).

F = 202-204 °C

Exemple 8

3-éthyl-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1 mais en utilisant l'isothiocyanate d'éthyle à la place de l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 64 %).

F = 102 °C

Exemple 9

5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-3-(2-propényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant l'isothiocyanate d'allyle à la place de l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 58 %).

F = 77 °C

Exemple 10**5-méthyl-3-(4-phénoxyphényl)-1-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant comme produits de départ la N-phénylalanine et l'isothiocyanate de 4-phénoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 83 %).

F = 132 °C

Exemple 11**5-méthyl-1-phényl-3-[4-(phénylthio)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 10, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate obtenu selon la préparation II, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 42 %).

F = 136-138 °C

Exemple 12**1-(4-méthoxyphényle)-5-méthyl-3-(4-phénoxyphényle)-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant comme produits de départ la N-(4-méthoxyphényle)alanine et l'isothiocyanate de 4-phénoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 92 %).

F = 208-210 °C

Exemple 13**1-[4-(4-fluorophénoxy)phényl]-5-méthyl-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant comme produit de départ l'acide obtenu selon la préparation III, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 15 %).

F = 145 °C

Exemple 14**1-[4-(4-hydroxyphénoxy)phényl]-5-méthyl-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant comme produit de départ le composé obtenu selon la préparation IV, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 53 %).

F = 106-108 °C

Exemple 15

1-[4-(4-hydroxyphénoxy)phényl]-3-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 14, mais en utilisant 5 l'isothiocyanate de 4-méthoxyphényle à la place de l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin blanc (rendement = 15 %).

F = 196-198 °C

Exemple 16

5-méthyl-3-phényl-1-[4-(phénylthio)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant comme produit de départ le composé obtenu selon la préparation V, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux légers jaunes (rendement = 47 %).

F = 84 °C

Exemple 17

15 1-(4-phénoxyphényl)-3-(2-propényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare une solution de 2,71 g (10 mmole) de l'ester éthylique de la N-[4-(phénoxy)phényl]glycine dans 30 ml de xylène et on ajoute 1,2 g (12 mmole) d'isothiocyanate d'allyle et 10 ml d'acide acétique. Le mélange réactionnel est chauffé sous agitation pendant 2 h à 110 °C puis concentré sous pression réduite. Le 20 résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane. La fraction pure est cristallisée dans l'éther éthylique, filtrée et séchée. On obtient ainsi le produit attendu sous forme de cristaux jaunes (rendement = 33 %).

F = 158-160 °C

25 Exemple 18

5-éthyl-1-(4-phénoxyphényl)-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 17, mais en utilisant comme produit de départ le composé obtenu selon la préparation VI, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 43 %).

30 F = 158-159 °C

Exemple 19**3-(4-fluorophényl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone**

On prépare un mélange de 1,29 g (5 mmole) de l'acide obtenu selon la préparation I dans 40 ml d'acétonitrile. On ajoute 1,14 ml (8,4 mmole) de 5 triéthylamine (on obtient une solution), puis on ajoute 1,15 g (7,5 mmole) d'isothiocyanate de 4-fluorophényle. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 15 h à température ambiante puis le solvant est éliminé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (9/1 ; v/v). On obtient le produit 10 attendu sous forme d'une poudre (rendement = 16 %).

F = 150 °C

Exemple 20**3-(3-fluorophényl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme 15 produit de départ l'isothiocyanate de 3-fluorophényle, dans le dichlorométhane, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 65 %).

F = 116 °C

Exemple 21**3-(3,4-diméthoxyphényl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme 20 produit de départ l'isothiocyanate de 3,4-diméthoxyphényle dans le dichlorométhane, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 74 %).

F = 156 °C

Exemple 22**25 3-(3,4-méthylènedioxyphényl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, au départ d'isothiocyanate de 3,4-méthylènedioxyphényle, dans le dichlorométhane, on obtient le produit attendu sous forme de poudre blanche (rendement = 73 %).

30 F = 185 °C

Exemple 23**3-(cyclopentyl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de cyclopentyle, on obtient le produit attendu sous 5 forme de cristaux blancs (rendement = 35 %).

F = 99 °C

Exemple 24**3-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme 10 produit de départ l'isothiocyanate de 2-méthoxyéthyle, dans l'éthanol, on obtient le composé attendu sous forme d'un produit gommeux orange (rendement = 76 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CHCl<sub>3</sub>) : 7,4 (m, 2H) ; 7,33 (m, 2H) ; 7,19 (m, 1H) ; 7,08 (m, 4H) ; 4,42 (q, 1H) ; 4,13 (t, 2H) ; 3,72 (t, 2H) ; 3,39 (s, 3H) ; 1,42 (d, 3H).

Exemple 25**15 3-(2-hydroxyéthyl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone**

On prépare une solution de 1,5g (4,21 mmole) du composé obtenu selon l'exemple 24 dans 75 ml de dichlorométhane. Le mélange est refroidi à -70°C et on ajoute 16,8 ml (16,8 mmole) d'une solution normale de tribromure de bore dans le dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité à -70°C pendant 15 mn puis à 0°C 20 pendant 2 h, et ensuite versé sur 500 ml d'eau. Le mélange obtenu est extrait par 500 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane/diéthyléther (80/20 ; v/v). On obtient le produit attendu sous forme 25 de cristaux blancs (rendement = 29 %).

F = 120 °C

Exemple 26 a**5-méthyl-3-[2-(4-morpholiny)éthyl]-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone**

30 En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 2-(4-morpholiny)éthyle, on obtient le produit attendu sous forme de mousse blanche (rendement = 58 %).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO) : 7,47 (m, 4H) ; 7,14 (m, 5H) ; 4,90 (q, 1H) ; 3,90 (t, 2H) ; 3,5 (m, 4H) ; 2,54 (m, 6H) ; 1,25 (d, 3H).

Exemple 26 b

5-méthyl-3-[2-(4-morpholiny)éthyl]-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone, chlorhydrate

On prépare une solution de 0,27g (0,656 mmole) du composé obtenu selon l'exemple 26a dans 20 ml d'éther diéthylique et 2 ml d'éthanol et on ajoute 0,7ml d'une solution normale de chlorure d'hydrogène dans l'éther éthylique. Il se forme un précipité blanc. On ajoute 25 ml d'éther éthylique, puis on isole le précipité par filtration. Le solide est lavé sur le filtre avec 2 fois 5 ml d'éther éthylique puis séché. On obtient ainsi 0,27g du produit attendu sous forme de fins cristaux blancs (rendement = 94 %).

F = 246 °C

Exemple 27 a

15 5-méthyl-3-[3-(4-morpholiny)propyl]-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 3-(4-morpholiny)propyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune pâle (rendement = 61 %).

20 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO) : 7,45 (m, 4H) ; 7,08 (m, 5H) ; 4,86 (q, 1H) ; 3,82 (t, 2H) ; 3,68 (m, 4H) ; 2,33 (m, 6H) ; 1,82 (m, 2H) ; 1,26 (d, 3H).

Exemple 27 b

5-méthyl-3-[3-(4-morpholiny)propyl]-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone, chlorhydrate

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 26b, mais en utilisant comme produit de départ le composé obtenu selon l'exemple 27a, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 84 %).

F = 140 °C

Exemple 28 a

5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-3-(pyridinyl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 3-pyridinyle, on obtient le produit attendu sous forme de mousse blanche (rendement = 68 %).

5 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO) : 8,63 (m, 2H) ; 7,88 (m, 1H) ; 7,50 (2m, 5H) ; 7,17 (2m, 5H) ; 5,07 (q, 1H) ; 1,39 (d, 3H).

Exemple 28 b

5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-3-(pyridinyl)-2-thioxo-4-imidazolidinone,

10 chlorhydrate

En opérant de façon analogue à l'exemple 26b, mais en utilisant comme produit de départ le composé obtenu selon l'exemple 28a, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 96 %).

F = 140 °C

Exemple 29

5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-3-(phénylméthyl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de benzyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile qui cristallise ensuite (rendement = 57 %).

20 F = 62 °C

Exemple 30

5,5-diméthyl-3-(4-méthoxyphényl)-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produits de départ l'acide obtenu selon la préparation VII et l'isothiocyanate de 4-méthoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 32 %).

F = 144 °C

Exemple 31

1-(4-phénoxyphényl)-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

30 En opérant de façon analogue à l'exemple 17, mais en utilisant comme produits de départ l'ester éthylique de la N-(4-phénoxyphényl)glycine, et

l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme de poudre blanche (rendement = 84 %).

F = 213 °C

Exemple 32

5 5-méthoxy-1-(4-phénoxyphényl)-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare une solution de 0,4 g (1,1 mmole) du composé obtenu selon l'exemple 31 dans 60 ml de tétrachlorure de carbone et on ajoute 0,22 g (1,22 mmole) de N-bromosuccinimide. On agite ensuite le milieu réactionnel pendant 1 h à reflux du solvant. Après refroidissement à température ambiante, on ajoute 50 ml de méthanol, on agite le mélange pendant 15 min, puis on concentre sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide de dichlorométhane. Le produit obtenu est cristallisé dans l'éther éthylique, filtré et séché. On obtient le produit attendu sous forme de cristaux orange clair (rendement = 87 %).

15 F = 164 °C

Exemple 33

5-fluoro-1-(4-phénoxyphényl)-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare une solution de 0,5 g (1,33 mmole) du composé obtenu selon l'exemple 47, dans 10 ml de dichlorométhane et on ajoute 0,53 ml de (diéthylamino)trifluorure de soufre. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 min, puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane/cyclohexane (6/4 ; v/v). On obtient le produit attendu sous forme de cristaux beiges (rendement = 63 %).

25 F = 126 °C

Exemple 34

3,5-diphényl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produits de départ l'acide  $\alpha$ -[(4-phénoxyphényl)amino]benzèneacétique et l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme de poudre blanche (rendement = 20 %).

F = 100 °C

Exemple 35

1-(4-phénoxyphényl)-3-phényl-5-phénylethyl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ l'acide obtenu selon la préparation IX et l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin blanc (rendement = 30 %).

F = 130 °C

Exemple 36

10 1-[4-(4-fluorophénoxy)phényl]-3-(4-hydroxyphényl)-5-méthyl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 17, mais en utilisant comme produits de départ le composé obtenu selon la préparation X et l'isothiocyanate de 4-hydroxyphényle dans le toluène, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 30 %).

F = 148 °C

Exemple 37

1-[4-(4-fluorophénoxy)phényl]-3-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-thioxo-4-imidazolidinone

20 En opérant de façon analogue à l'exemple 36, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 4-méthoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 40 %).

F = 194 °C

Exemple 38

25 1-[4-(3-chlorophénoxy)phényl]-5-méthyl-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant comme produit de départ l'acide obtenu selon la préparation XI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide floconneux blanc (rendement = 70 %).

F = 156 °C

Exemple 39**1-[4-(2-chlorophénoxy)phényl]-5-méthyl-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ le composé obtenu selon la préparation XII et l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme de poudre blanche (rendement = 5 25 %).

F = 108 °C

Exemple 40a**1-[4-[3-(diméthylamino)phénoxy]phényl]-5-méthyl-3-phényl-2-thioxo-4-**

10 **imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 17, en utilisant comme produits de départ l'ester obtenu selon la préparation XIII et l'isothiocyanate de phényle, dans le toluène, on obtient le produit attendu sous forme de poudre beige (rendement = 33 %).

F = 135 °C

15 Exemple 40b

**1-[4-[3-(diméthylamino)phénoxy]phényl]-5-méthyl-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone, chlorhydrate**

On dissout 0,32 g (0,76 mmole) du composé obtenu selon l'exemple 40 a dans 5 ml d'une solution normale de chlorure d'hydrogène dans l'éthanol, à 0 °C. La 20 solution obtenue est ensuite versée lentement sur 30 ml d'éther éthylique refroidi à 0°C. Le précipité formé est séparé par filtration puis séché sous vide. On obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 91 %).

F = 142 °C

Exemple 41**25 1-[4-[4-[2-(diéthylamino)-1-oxoéthoxy]phénoxy]phényl]-3-(4-méthoxy phényl)-5-méthyl-2-thioxo-4-imidazolidinone, chlorhydrate**

On prépare un mélange de 1 g (2,38 mmoles) du composé obtenu selon l'exemple 15, 0,24 g de triéthylamine et 0,23 g de chloroformate d'éthyle dans 100 ml de dichlorométhane. Le mélange est agité pendant 30 min à température 30 ambiante, puis on ajoute 0,28 g de N,N-diéthylglycine. Après 24 h sous agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur 50 ml d'eau. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite par 40 ml de dichlorométhane.

Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu semi-solide est repris dans 25 ml d'acétate d'éthyle et on ajoute 2,5 ml d'une solution normale de chlorure d'hydrogène dans l'éther éthylique. Le précipité obtenu est séparé par filtration, rincé à l'aide de 4 ml d'éther éthylique et séché sous vide. On obtient ainsi le produit attendu sous forme de cristaux jaune pâle (rendement = 96 %).

F = 120 °C

Exemple 42

5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)méthyl-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 40a, mais en utilisant comme produit de départ l'ester obtenu selon la préparation XIV, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 86 %).

F = 122 °C

Exemple 43

15 5-méthyl-1-(2-phénoxy-5-pyridinyl)-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produits de départ l'acide obtenu selon la préparation XV et l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 25 %).

F = 156 °C

20 Exemple 44

5-méthyl-3-(4-phénoxyphényl)-1-phénylethyl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ la N-(phénylethyl)alanine et l'isothiocyanate de 4-phénoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanc cassé (rendement = 50 %).

F = 138 °C

Exemple 45

5-méthyl-3-(3-phénoxyphényl)-1-(2-propényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 17, mais en utilisant comme produits de départ l'ester éthylique de la N-(2-propényl)alanine et l'isothiocyanate de 3-phénoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 77 %).

F = 88 °C

Exemple 46

3-(4-nitrophényl)-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ la N-(4-phénoxyphényl)glycine et l'isothiocyanate de 4-nitrophényle, on obtient le produit attendu sous forme de poudre beige (rendement = 40 %).

F = 204 °C

Exemple 47

10 5-hydroxy-1-(4-phénoxyphényl)-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 32, mais en traitant le dérivé bromé par de l'eau en remplacement du méthanol, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux orange pâle (rendement = 61 %).

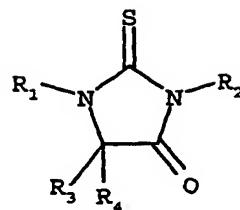
F = 160 °C

15

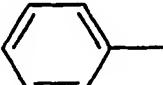
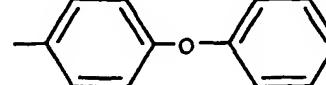
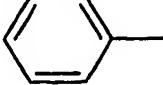
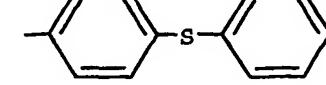
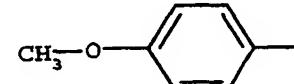
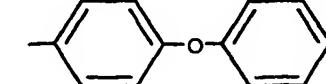
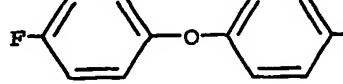
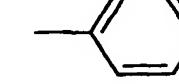
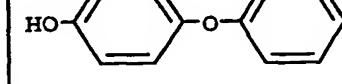
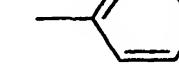
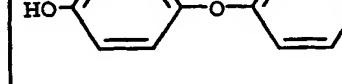
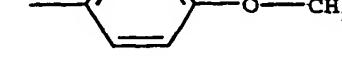
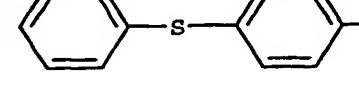
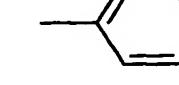
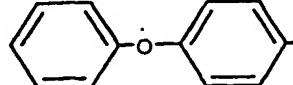
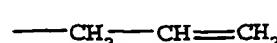
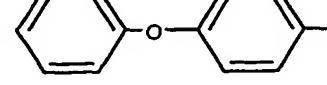
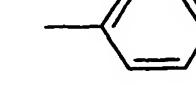
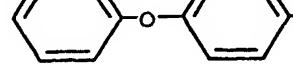
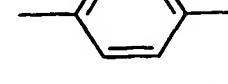
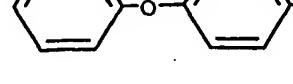
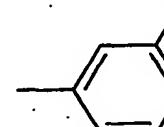
Les structures chimiques des composés 1 à 47 décrits précédemment sont résumées dans le tableau I ci-après.

Le tableau II regroupe d'autres exemples (48 à 137) de composés de formule I dans laquelle A représente O, obtenus selon des méthodes de préparation analogues à celles utilisées pour l'obtention des exemples 1 à 47, les lettres A et E indiquant la méthode de préparation correspondent respectivement aux procédés des exemples 1 (à partir d'un acide) et 18 (à partir d'un ester).

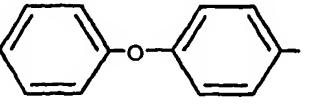
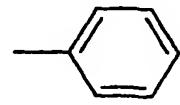
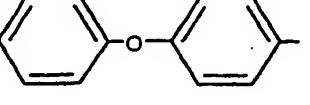
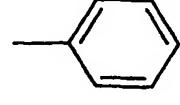
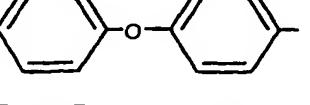
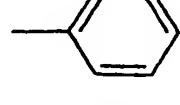
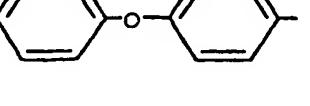
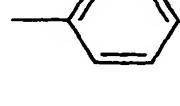
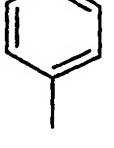
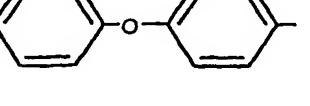
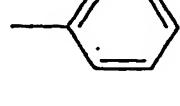
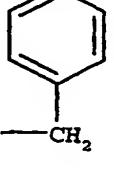
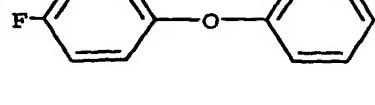
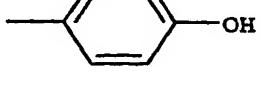
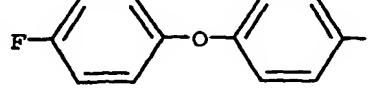
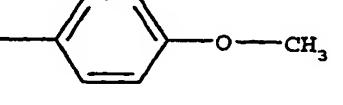
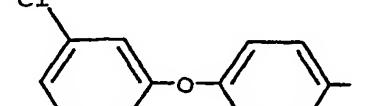
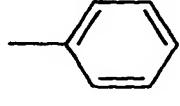
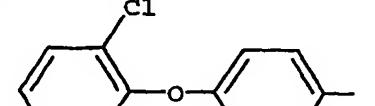
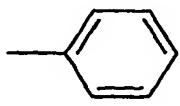
TABLEAU I



EX	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
1			CH <sub>3</sub>	H
2			(S) CH <sub>3</sub>	H
3			(R) CH <sub>3</sub>	H
4			CH <sub>3</sub>	H
5			CH <sub>3</sub>	H
6			CH <sub>3</sub>	H
7			CH <sub>3</sub>	H
8			CH <sub>3</sub>	H
9			CH <sub>3</sub>	H

10			CH <sub>3</sub>	H
11			CH <sub>3</sub>	H
12			CH <sub>3</sub>	H
13			CH <sub>3</sub>	H
14			CH <sub>3</sub>	H
15			CH <sub>3</sub>	H
16			CH <sub>3</sub>	H
17			H	H
18			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
19			CH <sub>3</sub>	H
20			CH <sub>3</sub>	H

21			CH <sub>3</sub>	H
22			CH <sub>3</sub>	H
23			CH <sub>3</sub>	H
24			CH <sub>3</sub>	H
25			CH <sub>3</sub>	H
26 b			CH <sub>3</sub>	H
27 b			CH <sub>3</sub>	H
28 b			CH <sub>3</sub>	H
29			CH <sub>3</sub>	H
30			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

31			H	H
32			OCH <sub>3</sub>	H
33			F	H
34				H
35				H
36			CH <sub>3</sub>	H
37			CH <sub>3</sub>	H
38			CH <sub>3</sub>	H
39			CH <sub>3</sub>	H

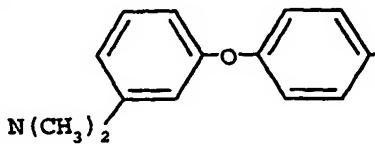
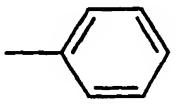
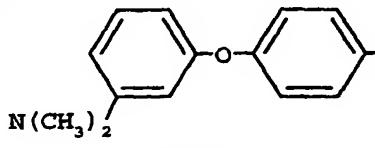
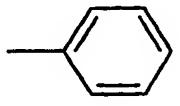
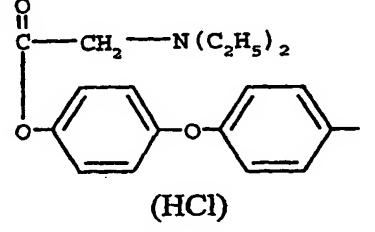
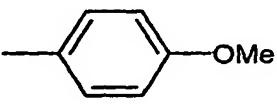
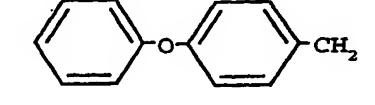
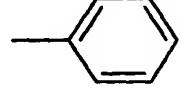
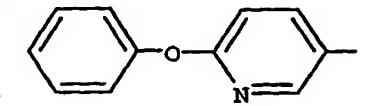
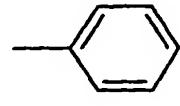
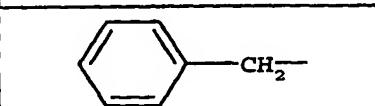
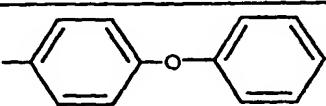
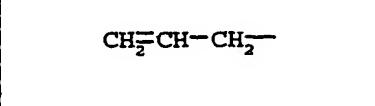
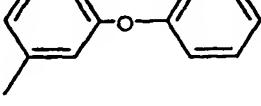
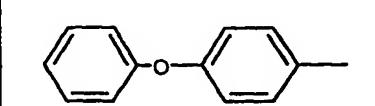
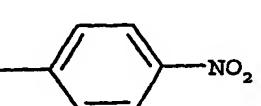
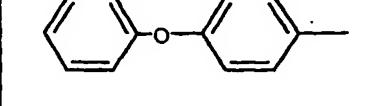
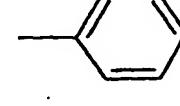
40a			CH <sub>3</sub>	H
40b			CH <sub>3</sub>	H
41			CH <sub>3</sub>	H
42			CH <sub>3</sub>	H
43			CH <sub>3</sub>	H
44			CH <sub>3</sub>	H
45			CH <sub>3</sub>	H
46			H	H
47			HO	H

TABLEAU II

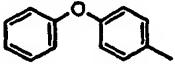
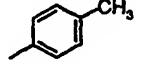
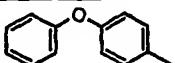
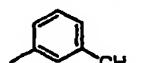
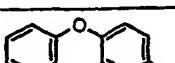
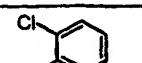
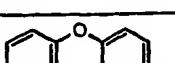
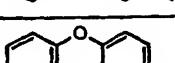
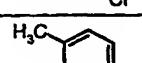
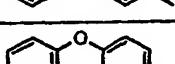
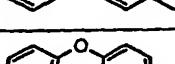
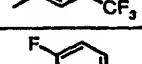
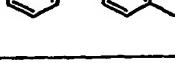
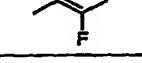
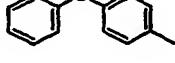
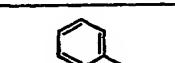
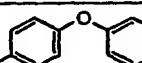
Ex.	R1	R2	R3	R4	F°C	Aspect	Rdt	Méth
48			H	-CH <sub>3</sub>	168	Poudre blanche	62	E
49			-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	195	Poudre blanche	30	E
50			H	-CH <sub>3</sub>	204	Poudre blanc cassé	40	A
51			H	-CH <sub>3</sub>	130	Poudre blanche	51	E
52			-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	113	Poudre blanc cassé	12	A
53			H	H	148	Poudre blanc cassé	46	E
54			-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	238	Poudre blanche	27	A
55			-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	78	Cristaux blancs	83	A
56			H	-CH <sub>3</sub>	157	Poudre blanche	75	A
57			H	-CH <sub>3</sub>	100	Poudre jaune clair	77	E
58			H	-CH <sub>3</sub>	108	Solide jaune pâle	28	A
59			H	-CH <sub>3</sub>	144	Poudre blanche	86	A
60			H	-CH <sub>3</sub>	RMN 60	Huile incolore	41	A
61			H	-CH <sub>3</sub>	174	Poudre jaune clair	50	A

62	<chem>H2C=CCC</chem>	<chem>c1ccc(cc1)Sc2ccccc2</chem>	H	H	128	Poudre blanche	67	E
63	<chem>c1ccc(cc1)C</chem>	<chem>c1ccc(cc1)Oc2ccccc2</chem>	H	H	181	Poudre blanche	19	A
64	<chem>c1ccccc1</chem>	<chem>c1ccc(cc1)Sc2ccccc2</chem>	H	H	155	Mousse jaune	71	A
65	<chem>c1ccccc1</chem>	<chem>c1ccc(cc1)Sc2ccccc2</chem>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	193	Poudre blanche	50	A
66	<chem>Clc1ccccc1</chem>	<chem>c1ccc(cc1)Oc2ccccc2</chem>	H	-CH <sub>3</sub>	141	Poudre blanc cassé	59	A
67	<chem>c1ccc(cc1)Oc2ccccc2</chem>	<chem>c1ccc(cc1)Cl</chem>	H	H	192	Poudre beige	57	A
68	<chem>c1ccc(cc1)Sc2ccccc2</chem>	<chem>c1ccc(cc1)Cl</chem>	H	-CH <sub>3</sub>	120	Poudre blanche	49	A
69	<chem>H2C=CCC</chem>	<chem>c1ccc(cc1)Sc2ccccc2</chem>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	65	Solide blanc	62	E
70	<chem>c1ccc(cc1)Sc2ccccc2</chem>	<chem>c1ccccc1</chem>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	174	Paillettes blanches	30	A
71	<chem>c1ccc(cc1)Oc2ccccc2</chem>	<chem>c1ccc(cc1)C#N</chem>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	168	Poudre blanche	71	A
72	<chem>c1ccc(cc1)Sc2ccccc2</chem>	<chem>c1ccccc1</chem>	H	H	165	Poudre rouge marron	25	E
73	<chem>c1ccc(cc1)Oc2ccccc2</chem>	<chem>c1ccc(cc1)CC</chem>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	154	Poudre blanche	82	A
74	<chem>H2C=CCC</chem>	<chem>c1ccc(cc1)Oc2ccccc2</chem>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	100	Poudre blanche	85	E
75	<chem>c1ccc(cc1)Sc2ccccc2</chem>	<chem>c1ccc(cc1)OCC</chem>	H	-CH <sub>3</sub>	150	Poudre blanche	47	A
76	<chem>c1ccc(cc1)Oc2ccccc2</chem>	<chem>c1ccc(cc1)NO2</chem>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	212	Poudre blanche	86	A
77	<chem>c1ccc(cc1)Oc2ccccc2</chem>	<chem>c1ccc(cc1)CCCH3</chem>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	77	Poudre jaune pâle	69	A
78	<chem>c1ccc(cc1)OCC</chem>	<chem>c1ccc(cc1)Oc2ccccc2</chem>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	242	Poudre blanche	51	A
79	<chem>c1ccccc1</chem>	<chem>c1ccc(cc1)Oc2ccccc2</chem>	H	H	RMN 79	Mousse jaune	96	A

80			H	-CH <sub>3</sub>	RMN 80	Mousse blanche	93	A
81			-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	RMN 81	Mousse jaune pâle	40	A
82			-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	202	Poudre blanche	36	A
83			H	H	184	Cristaux floconneux orange	60	A
84			H	-CH <sub>3</sub>	185	Solide blanc cassé	68	A
85			H	H	164	Solide blanc cotonneux x	64	A
86			H	H	96	Coton blanc	50	A
87			H	H	194,5	Poudre beige	33	A
88			H	-CH <sub>3</sub>	206	Solide blanc	50	A
89			H	H	148	Coton beige	50	A
90			H	-CH <sub>3</sub>	134	Poudre blanche	78	E
91			-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	170	Poudre blanche	27	A
92			H	-CH <sub>3</sub>	132	Poudre blanche	50	A
93			H	H	165	Poudre beige	38	A
94			-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	154	Poudre blanche	45	A
95			H	-CH <sub>3</sub>	194	Poudre blanche	53	A
96			-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	184	Poudre blanche	43	A

97			H	-CH <sub>3</sub>	RMN 97	Huile	92	E
98			H	H	167	Poudre jaune pâle	25	A
99			H	-CH <sub>3</sub>	RMN 99	Huile incolore	53	A
100			H	-CH <sub>3</sub>	59	Poudre beige	40	A
101			H	-CH <sub>3</sub>	184	Poudre blanche	60	A
102			H	-CH <sub>3</sub>	141	Poudre blanche	51	A
103			H	-CH <sub>3</sub>	148	Poudre beige	20	A
104			-OH	-CH <sub>3</sub>	176	Poudre blanche	3	E
105			H	-CH <sub>3</sub>	RMN 105	Huile	35	A
106			H	-CH <sub>3</sub>	146	Cristaux jaune pâle	64	A
107			H	-CH <sub>3</sub>	RMN 107	Huile	83	A
108			-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	128	Cristaux blancs	44	A
109			H	-CH <sub>3</sub>	RMN 109	Huile	50	E
110			H	-CH <sub>3</sub>	168 (*)	Poudre blanche	92	A
111			H	-CH <sub>3</sub>	234 (*)	Poudre blanc cassé	88	A

112			H	-CH <sub>3</sub>	205 (*)	Poudre blanche	90	A
113			H		240	Poudre jaune pâle	60	A
114			H	-CH <sub>3</sub>	189	Poudre blanche	55	A
115			-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	188	Poudre blanche	55	A
116			H	-CH <sub>3</sub>	60	Solide beige	63	E
117			H		RMN 117	Huile marron	81	A
118			H	-CH <sub>3</sub>	243 (*)	Poudre blanc cassé	71	A
119			H	-CH <sub>3</sub>	195	Poudre blanc cassé	10	A
120			H	-CH <sub>3</sub>	236	Poudre blanche	39	A
121			H	-CH <sub>3</sub>	50	Mousse blanche	63	A
122			H	-CH <sub>3</sub>	128	Poudre beige	100	A
123			H	-CH <sub>3</sub>	154	Solide marron	34	A
124			F	F	118	Poudre blanche	6	(**)
125			H	-CH <sub>3</sub>	192	Cristaux blancs	51	A
126			H	-CH <sub>3</sub>	175	Cristaux blancs	72	A
127			H	-CH <sub>3</sub>	76	Cristaux blancs	70	A

128			H	-CH <sub>3</sub>	183	Cristaux blancs	66	A
129			H	-CH <sub>3</sub>	160	Cristaux blancs	66	A
130			H	-CH <sub>3</sub>	165	Cristaux blancs	42	A
131			H	-CH <sub>3</sub>	155	Cristaux blancs	63	A
132			H	-CH <sub>3</sub>	155	Cristaux blancs	61	A
133			H	-CH <sub>3</sub>	143	Poudre jaune	74	A
134			H	-CH <sub>3</sub>	130	Solide jaune	80	A
135			H	-CH <sub>3</sub>	RMN 135	Gomme	8,5	(***)
136			H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	138	Cristaux blancs	32	A
137			H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	114	Cristaux blancs	73	E

## (\*) chlorhydrate

(\*\*) Ex 124: Ce composé est préparé au départ de l'exemple 31, dans le tétrachlorure de carbone, par action du N-fluorobenzènesulfonimide (2 équivalents) et du DAST (diethylaminosulfur trifluoride, 3 équivalents) à reflux du solvant pendant 10 h, puis purification du produit brut par chromatographie sur gel de silice.

(\*\*\*) Ex 135 : Ce composé est préparé dans le dichlorométhane par action du thiocarbonyldiimidazole sur le 3-aminopropanol en présence de l'acide obtenu selon la préparation I et de triéthylamine, pendant 24 h à température ambiante, puis purification du produit brut par chromatographie sur gel de silice.

10

## RMN 60

RMN  $^1\text{H}$ : (DMSO  $d_6$ , 300 MHz) : 1,3 (d, 3H) ; 4,37 (m, 2H) ; 4,70 (q, 1H) ; 5,11 (m, 2H) ; 5,81 (m, 1H) ; 6,96 (d, 1H) ; 7,05 (d, 2H) ; 7,18 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,38 (m, 3H) ; 7,53 (d, 1H).

15

## RMN 79

RMN  $^1\text{H}$ : (DMSO  $d_6$ , 250 MHz) : 4,80 (s, 2H) ; 4,99 (s, 2H) ; 6,98 (m, 4H) ; 7,14 (t, 1H) ; 7,39 (m, 7H) ; 7,69 (d, 2H).

20

## RMN 80

RMN  $^1\text{H}$ : (DMSO  $d_6$ , 250 MHz) : 1,26 (d, 3H) ; 4,99 (s, 2H) ; 5,03 (m, 1H) ; 6,99 (m, 4H) ; 7,14 (t, 1H) ; 7,42 (m, 7H) ; 7,53 (m, 2H).

## RMN 81

25 MN  $^1\text{H}$ : (DMSO  $d_6$ , 300 MHz) : 1,37 (d, 6H) ; 5,02 (s, 2H) ; 7,00 (t, 4H) ; 7,15 (t, 1H) ; 7,38 (m, 6H) ; 7,53 (m, 3H).

## RMN 97

30 RMN  $^1\text{H}$ : (DMSO  $d_6$ , 300 MHz) : 1,33 (d, 3H) ; 4,27 (q, 1H) ; 4,36 (m, 2H) ; 4,78 (d, 1H) ; 5,12 (dd, 2H) ; 5,23 (d, 1H) ; 5,83 (m, 1H) ; 6,99 (m, 4H) ; 7,14 (t, 1H) ; 7,39 (m, 4H).

## RMN 99

RMN  $^1\text{H}$ : (DMSO  $d_6$ , 300 MHz) : 1,27 (d, 3H) ; 4,39 (d, 2H) ; 5,00 (q, 1H) ; 5,17 (m, 2H) ; 5,83 (m, 1H) ; 7,06 (m, 3H) ; 7,18 (t, 1H) ; 7,28 (m, 2H) ; 7,45 (m, 3H).

## 5 RMN 105

RMN  $^1\text{H}$ : (DMSO  $d_6$ , 300 MHz) : 1,17 (d, 3H) ; 2,97 (m, 2H) ; 3,98 (t, 2H) ; 4,83 (q, 1H) ; 7,08 (d, 4H) ; 7,31 (m, 6H) ; 7,46 (m, 4H).

## RMN 107

10 RMN  $^1\text{H}$ : (DMSO  $d_6$ , 250 MHz) : 1,30 (d, 3H) ; 4,32 (q, 1H) ; 4,84 (d, 1H) ; 4,94 (s, 2H) ; 5,21 (d, 1H) ; 6,98 (t, 4H) ; 7,17 (m, 1H) ; 7,32 (m, 9H).

## RMN 109

15 RMN  $^1\text{H}$ : (DMSO  $d_6$ , 300 MHz) : 1,37 (d, 3H) ; 4,18 (dd, 1H) ; 4,39 (q, 1H) ; 4,59 (dd, 1H) ; 4,90 (s, 2H) ; 5,27 (dd, 2H) ; 5,81 (m, 1H) ; 6,97 (m, 4H) ; 7,11 (t, 1H) ; 7,36 (m, 4H).

## RMN 117

20 RMN  $^1\text{H}$ : (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 0,9 (dd, 6H) ; 1,83 (m, 3H) ; 4,66 (q, 1H) ; 7,09 (m, 4H) ; 7,12 (t, 1H) ; 7,38 (m, 6H) ; 7,50 (m, 3H).

## RMN 135

25 RMN  $^1\text{H}$ : (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 1,43 (d, 3H) ; 1,96 (m, 2H) ; 2,67 (t, 1H) ; 3,63 (q, 2H) ; 4,10 (t, 2H) ; 4,43 (q, 1H) ; 7,07 (m, 4H) ; 7,18 (t, 1H) ; 7,29 (m, 2H) ; 7,38 (m, 2H).

Les exemples 138 à 148 suivants illustrent les composés de formule I dans laquelle A représente  $-\text{CH}_2\text{O}-$  ou  $-\text{O-CH}_2-$

30 Exemple 138

5-méthyl-1-[4-(phénylméthoxy)phényl]-3-(2-propényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare un mélange de 0,6 g (2,2 mmole) de l'acide obtenu selon la préparation XXVI dans 18 ml d'acétonitrile. On ajoute 0,5 ml (3,7 ml) de triéthylamine (on obtient une solution), puis on ajoute 0,325 ml (3,3 mmole)

d'isothiocyanate d'allyle. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 15 h à température ambiante puis le solvant est éliminé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (9/1 ; v/v). On obtient ainsi 0,73 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 93 %).

5 F = 88-90 °C

Exemple 139

3-(4-méthoxyphényle)-5-méthyl-1-[4-(phénylméthoxy)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 138, mais en utilisant l'isothiocyanate de 4-méthoxyphényle à la place de l'isothiocyanate d'allyle, on obtient le composé attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 48 %).

F = 182-184 °C

Exemple 140

15 3-(4-chlorophényle)-5-méthyl-1-[4-(phénylméthoxy)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 138 mais en utilisant l'isothiocyanate de 4-chlorophényle à la place de l'isothiocyanate d'allyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 47 %).

20 F = 180-183 °C

Exemple 141

5-méthyl-3-phényl-1-[4-(phénylméthoxy)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare une solution de 2 g (6,7 mmole) de l'ester obtenu selon la préparation XXV dans 20 ml de xylène et on ajoute 1 g (7,4 mmole) d'isothiocyanate de phényle et 6,6 ml d'acide acétique. Le mélange réactionnel est chauffé sous agitation pendant 2 h à 110 °C puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane. La fraction pure est cristallisée dans l'éther éthylique, filtrée et séchée. On obtient ainsi 0,67 g du produit attendu sous forme de cristaux jaune-orangé (rendement = 26 %).

30 F = 152-154 °C

Exemple 142**5-méthyl-1-phényl-3-[4-(phénylméthoxy)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

On prépare un mélange de 77,5 g (0,50 mole) de N-(phényl)alanine et 76,5 ml de triéthylamine dans 1,45 l d'éthanol. La solution obtenue est filtrée sur verre fritté 5 puis on ajoute 133 g (0,55 mole) d'isothiocyanate de 4-(phénylméthoxy) phényle et on agite le mélange réactionnel à température ambiante pendant 18 heures. Le précipité formé est séparé par filtration puis mis en solution dans un mélange éthanol/dichlorométhane. La solution obtenue est traitée par du charbon actif, filtrée et partiellement concentrée sous pression réduite. Le précipité blanc formé est séparé 10 par filtration, lavé avec de l'éthanol et séché sous vide. On obtient ainsi le composé attendu sous forme de cristaux blancs. (Rendement = 52%) F = 155 °C

Exemple 143**1-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-3-[4-(phénylméthoxy)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

15 En opérant de façon analogue à l'exemple 142, mais en utilisant comme produits de départ la N-(4-méthoxyphényl)alanine et l'isothiocyanate de 4-(phénylméthoxy)phényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 95 %).

F = 184-186 °C

Exemple 144**3-(phényl)-1-[4-(phénylméthoxy)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 141, mais en utilisant comme produit de départ le composé obtenu selon la préparation XXVII, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux beiges (rendement = 46 %).

25 F = 194-196 °C

Exemple 145**5,5-diméthyl-3-phényl-1-[4-(phénylméthoxy)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone**

En opérant de façon analogue à l'exemple 142, mais en utilisant comme produit de départ l'acide obtenu selon la préparation XXIX, on obtient le produit 30 attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 40 %).

F = 208-210 °C

Exemple 146

## 3-butyl-5-méthyl-1-[4-(phénylethoxy)phényle]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 138, mais en utilisant comme produits de départ le composé obtenu selon la préparation XXVI et l'isothiocyanate de butyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 71,5 %).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO) : 7,40 (m, 7H) ; 7,10 (m, 2H) ; 5,13 (s, 2H) ; 4,82 (q, 1H) ; 3,77 (t, 2H) ; 1,61 (q, 2H) ; 1,29 (q, 2H) ; 1,21 (d, 3H) ; 0,91 (t, 3H).

Exemple 147

## 10 5-méthyl-1-phénylethyl-3-[4-(phénylethoxy)phényle]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 138, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 4-(phénylethoxy)phényle et la N-(phénylethyl)alanine, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux jaune pâle (rendement = 60 %).

15 F = 156 °C

Exemple 148

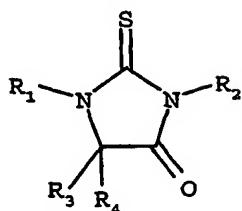
## 1-[4-(phénylethoxy)phényle]-3-(2-propényle)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 141, mais en utilisant comme produits de départ l'ester obtenu selon la préparation XXVII et l'isothiocyanate d'allyle, dans le toluène, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 20 %).

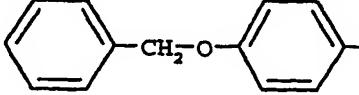
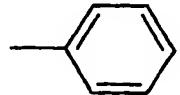
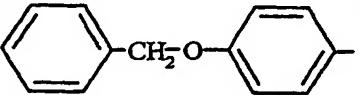
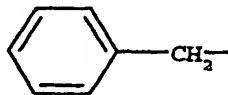
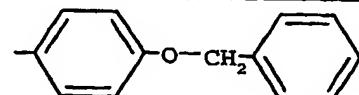
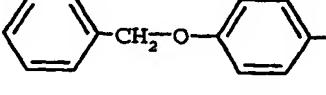
F = 130 °C

Le tableau III reprend les composés décrits aux exemples 138 à 148 :

TABLEAU III

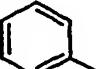
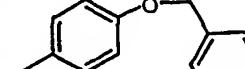
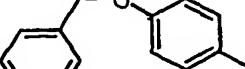
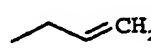
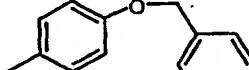
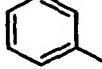
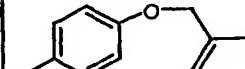
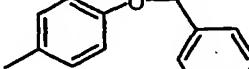
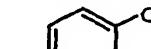
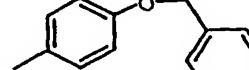
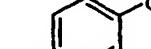
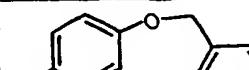


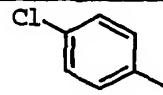
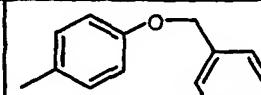
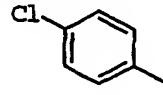
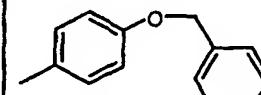
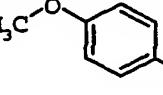
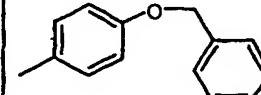
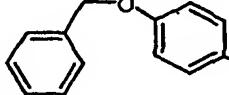
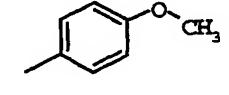
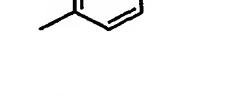
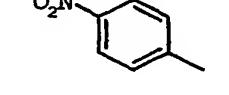
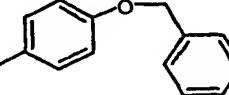
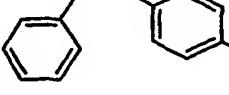
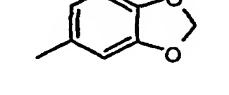
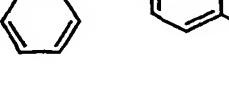
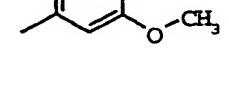
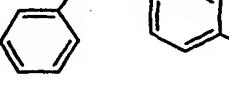
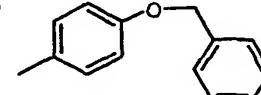
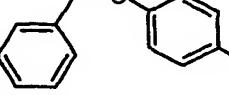
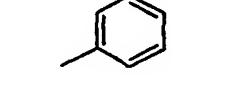
EX	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
138		—CH <sub>2</sub> —CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H
139		—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —O—CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
140		—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —Cl	CH <sub>3</sub>	H
141		—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H
142		—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —O—CH <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H
143		—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —O—CH <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H
144		—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H

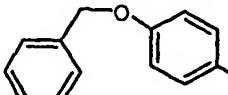
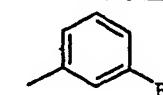
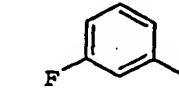
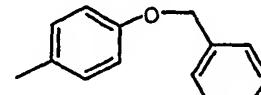
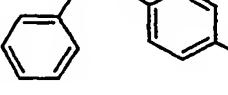
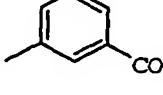
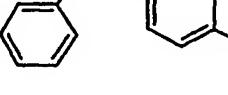
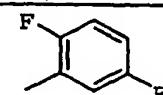
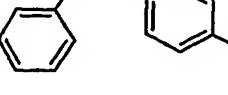
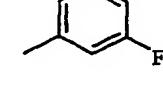
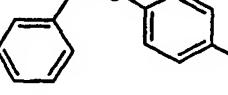
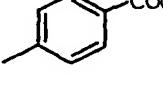
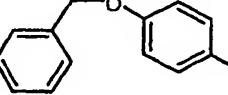
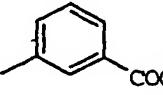
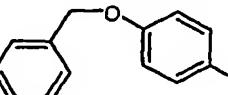
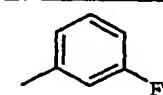
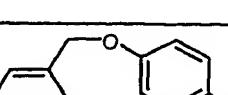
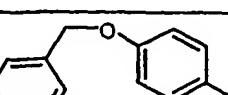
145			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
146		—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
147			CH <sub>3</sub>	H
148		—CH <sub>2</sub> —CH=CH <sub>2</sub>	H	H

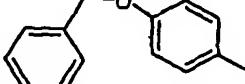
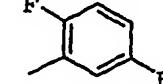
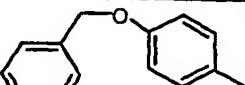
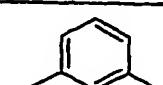
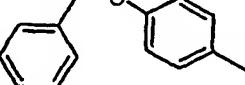
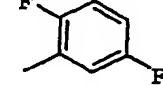
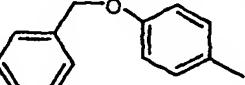
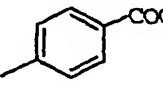
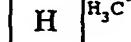
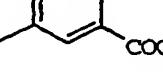
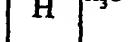
Les composés selon les exemples 149 à 184, rassemblés dans le tableau IV, ont été obtenus selon des méthodes de préparation analogues à celles mises en œuvre pour les exemples 138 à 148 décrits précédemment. Pour chacun de ces exemples, on indique le point de fusion (F) en °C, l'aspect, le rendement de la synthèse (Rdt) ainsi que la méthode de préparation mise en œuvre (A : à partir d'un acide, par analogie avec l'exemple 142, E : à partir d'un ester, par analogie avec l'exemple 141).

TABLEAU IV

Exemple	R1	R2	R3	R4	F	aspect	Rdt	méthode
149			H	H	217	poudre jaune pâle	48	E
150			$\text{H}_3\text{C}'$	$\text{H}_3\text{C}'$	130	poudre blanc cassé	58	A
151			H	$\text{H}_3\text{C}'$	127	poudre blanc cassé	90	E
152			$\text{H}_3\text{C}'$	$\text{H}_3\text{C}'$	208	poudre blanche	20	E
153			H	H	162	paillettes jaune pâle	54	E
154			$\text{H}_3\text{C}'$	$\text{H}_3\text{C}'$	176	poudre blanche	62	A
155			$\text{H}_3\text{C}'$	$\text{H}_3\text{C}'$	133	poudre blanche	29	E
156			H	H	196	poudre blanche	69	A
157			$\text{H}_3\text{C}'$	$\text{H}_3\text{C}'$	225	poudre blanche	40	A
158			H	$\text{H}_3\text{C}'$	196	poudre blanc-cassé	40	A

159			H	H	196	poudre jaune pâle	24	
160			$\text{H}_3\text{C}^-$	$\text{H}_3\text{C}^-$	195	poudre blanche	32	A
161			$\text{H}_3\text{C}^-$	$\text{H}_3\text{C}^-$	216	poudre blanche	28	A
162			H	H	210	Coton blanc cassé	48	A
163			H	$\text{H}_3\text{C}^-$	216	Poudre blanche	69	A
164			H	$\text{H}_3\text{C}^-$	171	Poudre jaune	7	A
165			H	$\text{H}_3\text{C}^-$	154	poudre blanc cassé	84	A
166			H	$\text{H}_3\text{C}^-$	120	poudre blanche	72	A
167			H	H	118	poudre jaune pale	51	E
168			H	$\text{C}_2\text{H}_5^-$	126	cristaux crème	61	A
169			H	$\text{C}_2\text{H}_5^-$	172	cristaux blancs	72	E

170			H		171	cristaux blancs	83	E
171			H		143	cristaux blancs	36	E
172			H		247	solide beige	40	E
173			H		163	solide blanc	72	E
174			H		157	solide blanc	68	E
175			H		260	solide beige	52	E
176					208	poudre blanche	51	E
177					182	poudre blanche	50	E
178					169	poudre blanche	24	E
179					250	cristaux blancs	22	E

180					160	poudre blanche	45	
181			H		124	poudre blanche	41	E
182			H		140	poudre blanche	75	E
183			H		220	poudre blanche	82	E
184			H		199	poudre blanche	47	E

Les exemples suivants concernent des composés de formule I selon l'invention dans lesquels A représente le groupe  $-\text{CH}_2-$  :

Exemple 185

5 5-méthyl-1-phényl-3-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare un mélange de 165 g (1 mole) de N-phénylalanine et 153 ml de triéthylamine dans 2 l d'éthanol. La solution obtenue est filtrée sur verre fritté et on ajoute 247,5 g (1,1 mole) du composé obtenu selon la préparation XXXIII. Le mélange est agité pendant 18 heures à température ambiante. Le précipité obtenu est 10 séparé par filtration, puis repris en solution dans un mélange dichlorométhane/éthanol. La solution est traitée au charbon actif puis filtrée et partiellement concentrée à l'évaporateur rotatif. Le produit précipité est filtré, lavé à l'éthanol et séché. On obtient ainsi le produit attendu avec un rendement de 36 %.

F = 123-125 °C

15 Exemple 186

5-méthyl-3-(2-propényl)-1-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare une solution de 0,2 g (0,71 mmole) de l'ester obtenu selon la préparation XXXIV dans 3 ml de toluène et on ajoute 0,6 ml d'acide acétique et 0,07 g (0,71 mmole) d'isothiocyanate d'allyle. Le mélange réactionnel est maintenu à la 20 température de reflux du solvant, sous agitation, pendant 5 h puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (95/5 ; v/v). On obtient ainsi 160 mg du produit attendu sous forme d'un solide jaune clair (rendement = 67 %).

F = 62-64 °C.

25 Exemple 187

5-méthyl-3-(phényl)-1-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 185, mais en utilisant comme produit de départ l'acide obtenu selon la préparation XXXV, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin et léger blanc (rendement = 21 %).

30 F = 164-166 °C

Exemple 188

## 5-méthyl-3-(4-nitrophényl)-1-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare un mélange de 0,51 g (2 mmoles) de l'acide obtenu selon la préparation XXXV dans 15 ml d'acétonitrile. On ajoute 0,45 ml (3,3 mmoles) de 5 triéthylamine, puis 0,55 g (3 mmoles) d'isothiocyanate de 4-nitrophényle. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (9/1 ; v/v). On obtient ainsi le produit attendu sous forme d'une poudre jaune (rendement = 46%).

10 F = 200 °C

Exemple 189

## 3-(4-chlorophényl)-5-méthyl-1-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 188, mais en utilisant comme 15 produit de départ l'isothiocyanate de 4-chlorophényle, on obtient le produit attendu sous forme de solide jaune (rendement = 51 %).

F = 144 °C

Exemple 190

## 3-[4-(phénylméthyl)phényl]-1-(2-propényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

20 On prépare une solution de 2,40 (2 mmoles) d'ester éthylique de la N-(alkyl)glycine dans 25 ml de toluène et on ajoute 0,5 g (2,2 mmoles) d'isothiocyanate obtenu selon la préparation XXXIII, et 2,2 ml d'acide acétique. Le mélange réactionnel est chauffé sous agitation à léger reflux du solvant pendant 2 heures, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par 25 chromatographie sur gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. On obtient ainsi le produit attendu sous forme d'une poudre beige (rendement = 65 %).

F = 108 °C

Exemple 191

## 3-phényl-1-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

30 En opérant de façon analogue à l'exemple 188, mais en utilisant comme produits de départ l'acide obtenu selon la préparation XXXVI et l'isothiocyanate de

phényle, dans l'éthanol, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux crème (rendement = 20 %).

F = 182 °C

Exemple 192

5 1-[4-(phénylméthyl)phényl]-3-(2-propényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 188, mais en utilisant comme produits de départ l'acide obtenu selon la préparation XXXVI et l'isothiocyanate d'allyle on obtient le produit attendu sous forme de poudre blanche (rendement = 85 %).

F = 132 °C

10 Exemple 193

3-(4-nitrophényl)-1-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 188, mais en utilisant comme produits de départ l'acide obtenu selon la préparation XXXVI et l'isothiocyanate de 4-nitrophényle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune pâle (rendement = 30 %).

F = 209 °C

Exemple 194

3-(phénylméthyl)-1-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 193, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de benzyle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 57 %).

F = 107 °C

Exemple 195

3-(4-méthoxyphényl)-1-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 193, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 4-méthoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme de paillettes orange (rendement = 65 %).

F = 164 °C

Exemple 196

30 1-[4-(phénylméthyl)phényl]-3-(2-propényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 193, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 2-propényle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 27 %).

F = 162 °C

5 Exemple 197

1-phényl-3-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 190, mais en utilisant comme produit de départ l'ester éthylique de la N-(phényl)glycine, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre jaune pâle (rendement = 67 %).

10 F = 194 °C

Exemple 198

1-(4-chlorophényl)-3-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 197, mais en utilisant comme produit de départ l'ester éthylique de la N-(4-chloro-phényl)glycine, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux orange (rendement = 63 %).

F = 153 °C

Exemple 199

5-méthyl-3-[4-(phénylméthyl)phényl]-1-(2-propényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 190, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 4-(phénylméthyl)phényle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre légère blanche (rendement = 78%).

F = 135 °C

Exemple 200

3-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-1-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 186, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 4-méthoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 75 %).

F = 122 °C

Exemple 201

5,5-diméthyl-3-(4-méthoxyphényl)-1-[4-(phénylméthyl)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

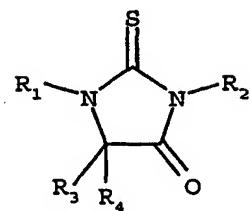
En opérant de façon analogue à l'exemple 185, mais en utilisant comme 5 produits de départ l'acide obtenu selon la préparation XXXVII et l'isothiocyanate de 4-méthoxy-phényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs: (rendement = 27 %).

F = 162 °C

10 Les structures chimiques des composés 185 à 201 décrits précédemment sont résumées dans le tableau V ci-après.

Le tableau VI rassemble d'autres composés selon l'invention, obtenus par des méthodes de préparation analogues à celles décrites pour les exemples 185 à 201; dans ce tableau, sont indiqués les points de fusion (F°C), les rendements de la 15 préparation ainsi que la méthode de synthèse utilisée (A par analogie avec l'exemple 185, E par analogie avec l'exemple 186).

TABLEAU V



EX	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
185			CH <sub>3</sub>	H
186		—CH <sub>2</sub> —CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H
187			CH <sub>3</sub>	H
188			CH <sub>3</sub>	H
189			CH <sub>3</sub>	H
190	CH <sub>2</sub> =CH—CH <sub>2</sub> —		H	H
191			H	H
192		—CH <sub>2</sub> —CH=CH <sub>2</sub>	H	H
193			H	H

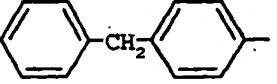
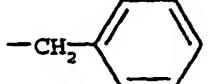
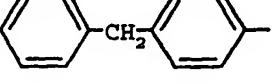
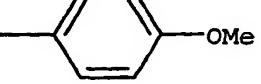
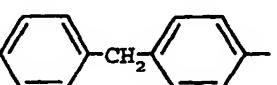
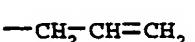
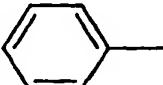
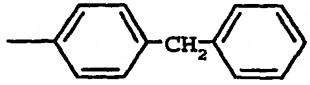
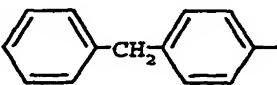
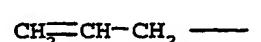
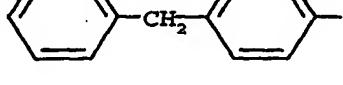
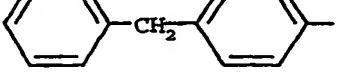
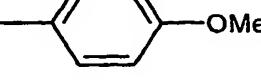
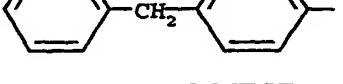
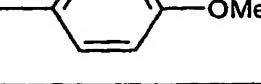
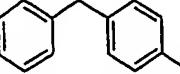
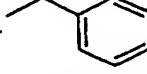
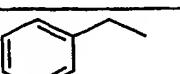
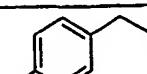
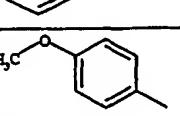
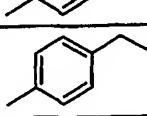
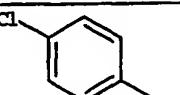
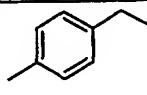
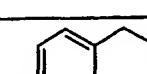
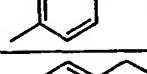
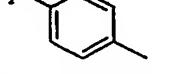
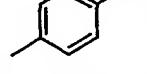
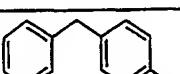
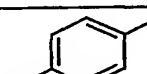
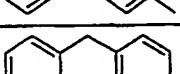
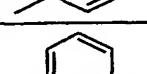
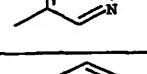
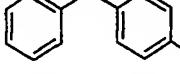
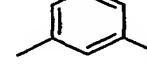
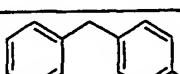
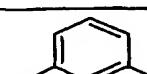
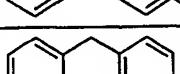
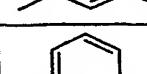
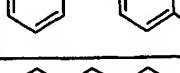
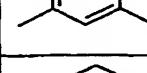
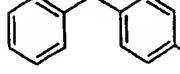
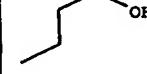
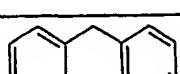
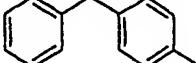
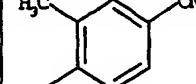
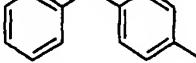
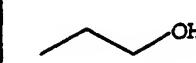
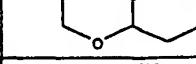
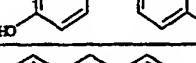
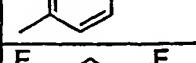
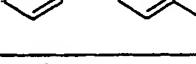
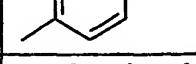
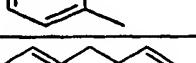
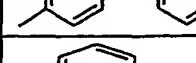
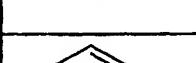
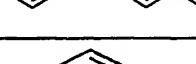
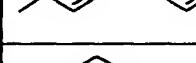
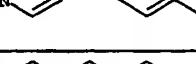
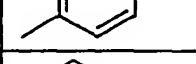
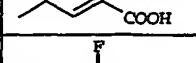
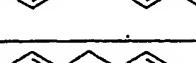
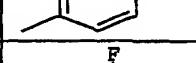
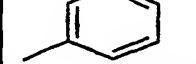
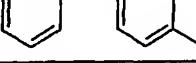
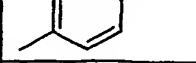
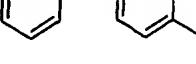
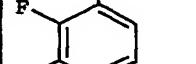
194			H	H
195			H	H
196			H	H
197			H	H
198			H	H
199			CH <sub>3</sub>	H
200			CH <sub>3</sub>	H
201			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

Tableau VI

Ex	R1	R2	R3	R4	F°C	Aspect	Rdt	Méth.
202					184	Poudre blanche	56	A
203			H	H	232	Poudre blanche	89	A
204					98	Poudre blanche	95	E
205					RMN	Solide blanc	29	A
206					185	Poudre jaune	62	A
207			H	H	78	Cristaux blancs	58	A
208			H		RMN	Huile jaune pâle	67	A
209					RMN	Huile jaune pâle	52	A
210					188	Coton blanc	66	A
211					233	Poudre blanche	40	A
212			H		154	Poudre blanc cassé	52	A
213					130	Poudre blanche	58	A
214			H	H	186	Poudre jaune pâle	49	A
215			H	H	160	Solide beige	71	A
216					167	Poudre blanche	73	A

217			H		50	Cristaux verts	95	A
218			H	H	153	Poudre blanche	82	A
219			H		202	Cristaux blancs	76	A
220			H		140	Poudre blanche	21	A
221					129	Poudre blanche	79	A
222			H		118	Poudre blanche	57	A
223			H		147	Cristaux jaune clair	17	A
224			H	H	157	Cristaux blancs	56	E
225			H	H	185	Cristaux jaune clair	80	E
226			H	H	142	Cristaux orange pâle	75	E
227			H	H	172	Cristaux blancs	72	E
228			H	H	130	Cristaux beige clair	76	E
229			H	H	88	Cristaux orange clair	35	(*)
230			H	H	146	Paillettes orange	41	E
231			H	H	160	Cristaux crème	65	E
232			H	H	205	Cristaux beiges	71	E

233			H	H	132	Cristaux rose pâle	63	E
234			H	H	132	Cristaux blancs	69	(**)
235			H	H	RMN	Gomme	100	(***)
236			H	H	174	Poudre blanche	60	E
237			H	H	135	Cristaux rouge clair	89	E
238			H		143	Cristaux blancs	64	A
239			H		155	Cristaux orange pâle	25	E
240			H		60	Mousse crème	79	E
241			H		150	Cristaux blancs	27	E
242			H		220	Poudre beige	27	A
243			H		102	Solide beige	22	E
244			H		112	Solide jaune	60	E
245			H		77	Solide jaune	80	E
246			H		230	Solide blanc	40	E
247					131	Solide jaune	15	E

248					120	Solide rose	45	E
249					245	Solide blanc	7	E

(\*) Exemple 229 : Ce composé est obtenu par action du 3-aminopropanol (1,1 équivalent) et du 1,1'-thiocarbonyldiimidazole (1,1 équivalent) sur l'acide obtenu selon la préparation XXVI, dans un mélange dichlorométhane/méthanol, 5 pendant 1 heure à 45 °C.

(\*\*) Exemple 234 : Ce composé est obtenu par hydrolyse du composé de l'exemple 235, au moyen d'acide paratoluènesulfonique (0,05 équivalent) dans le méthanol à 45 °C pendant 2 heures.

10 (\*\*\*) Exemple 235 : ce composé est obtenu selon un procédé analogue à celui de l'exemple 229, à partir de la 2-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]éthanamine.

#### RMN :

15 Exemple 205 :

RMN <sup>1</sup>H: (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz) : 1,33 (s, 6H) ; 4,01 (s, 2H) ; 4,42 (2d, 2H) ; 5,15 (m, 2H) ; 5,87 (m, 1H) ; 7,30 (m, 9H).

Exemple 208 :

20 RMN <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : 0,97 (t, 3H) ; 1,40 (m, 5H) ; 1,71 (m, 2H) ; 3,89 (t, 2H) ; 4,02 (s, 2H) ; 4,40 (q, 1H) ; 7,25 (m, 9H).

Exemple 209 :

25 RMN <sup>1</sup>H: (DMSO d<sub>6</sub>, 250 MHz) : 0,9 (t, 3H) ; 1,3 (m, 8H) ; 1,61 (m, 2H) ; 3,79 (t, 2H) ; 4,01 (s, 2H) ; 7,28 (m, 9H).

Exemple 235 :

RMN  $^1\text{H}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) : 1,68 (m, 6H) ; 3,50 (m, 1H) ; 3,81 (m, 2H) ; 4,08 (m, 4H) ; 4,18 (m, 1H) ; 4,37 (s, 2H) ; 4,69 (m, 1H) ; 7,26 (m, 7H) ; 7,44 (d, 2H).

Les composés de formule (I) selon l'invention ont été soumis à des tests 5 pharmacologiques afin d'évaluer leur potentiel à diminuer le taux de glycémie dans le sang.

Protocole expérimental

Les études *in vivo* ont été réalisées chez des souris C57BL/KsJ-db/db mâles 10 en provenance du CERJ (Route des Chênes Secs- BP 5 - 53940 Le Genest St Isle – France).

Les animaux sont hébergés dans des cages munies d'un couvercle filtrant et 15 ont libre accès à une nourriture standard irradiée ainsi qu'à de l'eau de boisson filtrée. Tout le matériel utilisé (cages, biberons, pipettes et copeaux) est stérilisé par autoclavage, irradiation ou trempage dans un désinfectant. La température de la pièce est maintenue à  $23 \pm 2$  °C. Le cycle de lumière et d'obscurité est de 12 h.

Pendant la période d'acclimatation, chaque animal est marqué à l'aide d'une 20 puce électronique, dont l'implantation est effectuée sous anesthésie par inhalation d'un mélange  $\text{CO}_2/\text{O}_2$ .

Des groupes de 8 à 10 souris sont constitués et les traitements débutent alors 25 que les animaux sont âgés de 9 à 11 semaines. Les produits sont mis en suspension dans de la gomme arabique à 3% et administrés aux animaux à l'aide d'une canule de gavage, pendant 10 jours à raison de deux administrations par jour, ainsi que le matin du onzième jour. Les produits sont testés à des doses inférieures à 200 mg/kg, généralement 10 mg/kg. Les animaux du groupe contrôle reçoivent le véhicule d'administration uniquement.

Un prélèvement sanguin est effectué avant traitement, puis quatre heures 30 après la dernière administration du produit. Les animaux sont anesthésiés par inhalation d'un mélange  $\text{CO}_2/\text{O}_2$ , le sang est prélevé au niveau du sinus rétro-orbitaire, recueilli dans un tube sec et maintenu au froid. Le sérum est séparé par centrifugation à 2800 g (15 minutes, 4°C) dans l'heure suivant le prélèvement. Les échantillons sont conservés à -20°C jusqu'à l'analyse.

Les taux sériques de glucose et de triglycérides sont déterminés sur analyseur Konélab 30, à l'aide de kits Konélab. Les animaux dont la glycémie avant traitement était inférieure à 3 g/l sont systématiquement exclus de l'étude.

5 Pour chaque groupe, les taux moyens de glucose et de triglycérides après traitement sont calculés et les résultats sont exprimés en pourcentage de variation de ces moyennes par rapport au groupe contrôle, après vérification de l'homogénéité des moyennes avant traitement.

10 Les expérimentations effectuées sur les composés décrits dans l'invention montrent de façon générale des baisses très sensibles de la glycémie et de la triglycéridémie, avec des valeurs allant jusqu'à -63% pour la glycémie et -60% pour les triglycérides. On a observé également que le traitement avec les composés selon l'invention s'accompagnait d'une modification favorable des paramètres lipidiques.

15 A titre d'exemple, en effectuant les essais pharmacologiques conformément aux descriptions précédentes, on a observé les résultats consignés dans le tableau A (Gly indique la diminution du taux de glycémie et TG indique la diminution du taux de triglycérides exprimées en pourcentage) :

Tableau A

Exemple	Gly	TG
20	-47	-47
30	-54	-53
62	-38	-46
98	-60	-36
139	-36	-32
162	-36	-25
185	-57	-39
190	-58	-53
195	-53	-46
200	-63	-58
219	-52	-20

20

Les composés selon l'invention peuvent être utilisés en tant que principe actif d'un médicament destiné au traitement du diabète chez les mammifères et, plus particulièrement, chez l'homme. Ils peuvent être utilisés pour lutter contre les

hypertriglycéridémies et les maladies provoquées par un excès de triglycérides dans le sang, telles que par exemple l'athérosclérose.

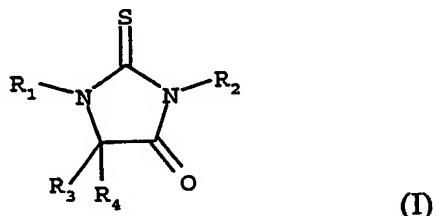
D'une façon plus générale, ils peuvent être utiles pour la prévention ou le traitement des maladies associées à une hyperglycémie ou une hypertriglycéridémie 5 telles que par exemple le diabète de type II, l'hypertension, les dyslipidémies, les maladies cardiovasculaires, et l'obésité ; ils sont également utiles pour le traitement des maladies dues à des complications microvasculaires ou macrovasculaires chez le diabétique, notamment au niveau du système rénal ou du système nerveux central, lesdites complications étant généralement associées au syndrome métabolique X. Les 10 composés selon l'invention sont également utiles pour traiter l'ischémie cérébrale ou l'accident vasculaire cérébral.

Des compositions pharmaceutiques incorporant les composés selon l'invention peuvent être formulées notamment par association de ces composés avec des excipients non toxiques habituels selon des procédés bien connus de l'homme du 15 métier, de préférence de façon à obtenir des médicaments administrables par voie orale, par exemple des gélules ou des comprimés. De façon pratique, en cas d'administration du composé par voie orale, la posologie quotidienne chez l'homme sera de préférence comprise entre 5 et 500 mg. Bien que les formulations sous forme de gélules ou de comprimés soient préférées pour des raisons de confort du patient, 20 les composés selon l'invention peuvent également être prescrits sous d'autres formes galéniques, par exemple si le patient n'accepte pas ou n'est pas en état d'accepter les formulations orales solides ou si le traitement nécessite une biodisponibilité très rapide du principe actif. On pourra ainsi présenter le médicament sous forme de sirop buvable, ou sous forme injectable, de préférence sous-cutanée ou intramusculaire.

## REVENDICATIONS

1) Composé dérivé de la 2-thiohydantoïne, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

5 a) les composés de formule



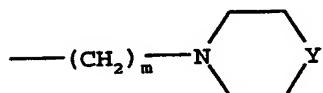
dans laquelle

- R<sub>1</sub> ou R<sub>2</sub> représentent chacun indépendamment
  - un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> linéaire, ramifié ou cyclique,
  - un groupe alcèneyle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,
  - un groupe hydroxyalkyle en C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> ou l'un de ses groupes précurseurs,
  - un groupe alcoxyalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>,
  - un groupe CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>,
  - un groupe N,N-dialkylaminoalkyl,

10

- un groupe

15



dans lequel m représente 2 ou 3, et

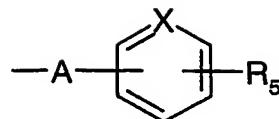
Y représente O ou N-CH<sub>3</sub>,

- un groupe dibenzofuranyle,
- un groupe (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Ar, dans lequel

20 p représente 0 ou 1, et

Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyl en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hydroxy, nitro, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, méthylènedioxy, SCH<sub>3</sub>, acide carboxylique libre ou esterifié, trifluorométhyl, trifluorométhoxy, cyano, morpholinyle ou

25



dans lequel

A représente O, S, CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub> ou CH<sub>2</sub>O,

X représente CH ou N et,

5 R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe N,N-dialkylamino, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un groupe hydroxy libre ou estérifié par un aminoacide, ou un groupe carboxyle ou alcoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) carbonyle ;

10 • R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe hydroxy, un groupe phényle, ou un groupe benzyle;

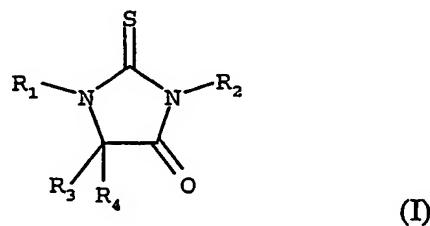
• R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

avec la condition que l'un au moins des substituants R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> comprenne dans sa 15 structure 2 noyaux aromatiques choisis parmi les groupes phényle ou pyridinyle, le groupe dibenzofuranyle étant ici considéré comme comprenant 2 noyaux aromatiques, et

b) les sels d'addition des composés de formule (I) avec un acide non toxique lorsque lesdits composés de formule (I) comprennent une fonction salifiable basique.

20 2) Composé dérivé de la 2-thiohydantoïne, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

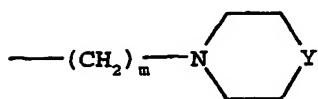
a) les composés de formule :



dans laquelle

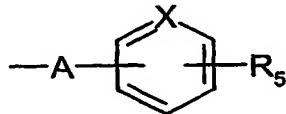
25 • R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, indépendamment l'un de l'autre représentent  
- un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>,

- un groupe alcèneyle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,
- un groupe hydroxyalkyle en C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,
- un groupe alcoxyalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>,
- un groupe CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>,
- 5 - un groupe N,N-dialkylaminoalkyle,
- un groupe



dans lequel m représente 2 ou 3, et  
Y représente O ou N-CH<sub>3</sub>,

- un groupe dibenzofuranyle,
- 10 - un groupe (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Ar, dans lequel
  - p représente 0 ou 1, et
  - Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyl en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hydroxy, nitro, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,
- 15 - méthylènedioxy, ester, trifluorométhyl, trifluorométhoxy, cyano, morpholinyle ou le groupe

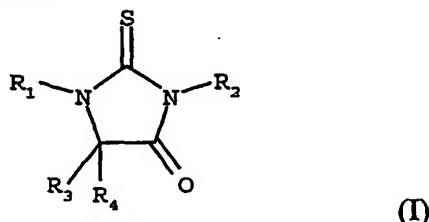


dans lequel

- A représente O ou S,
- 20 - X représente C ou N et,
  - R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe N,N-dialkylamino, un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ou un groupe hydroxy libre ou estérifié par un aminoacide,
  - R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe hydroxy, un groupe phényle ou un groupe benzyle,
  - R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- 25 avec la condition que l'un au moins des substituants R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques choisis parmi les groupes phényle ou pyridinyle, ou représente le groupe dibenzofuranyle ;

b) les sels d'addition des composés de formule (I) avec un acide non toxique lorsque lesdits composés de formule (I) comprennent une fonction salifiable basique.

3) Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :  
 a) les composés de formule :



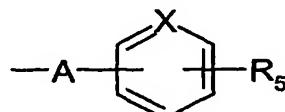
dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente
  - un groupe alcényle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,
  - un groupe dibenzofuranyle,
  - un groupe (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar dans lequel

10 n représente 0 ou 1, et

Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs des atomes ou groupes d'atomes choisis parmi : les halogènes, les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, nitro, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxyalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, ou le groupe

15



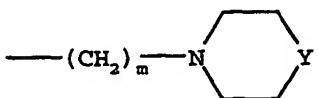
dans lequel

A représente O ou S,  
 X représente C ou N et,

20 R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe N,N-di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino, un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ou un groupe hydroxy libre ou estérifié par un aminoacide,

- R<sub>2</sub> représente
  - un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>,
  - un groupe alcényle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,
  - un groupe hydroxyalkyle en C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,
  - un groupe alcoxyalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>,

- un groupe  $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$ ,
- un groupe  $\text{N,N-di}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkylamino}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$ ,
- un groupe

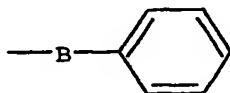


dans lequel m représente 2 ou 3, et

5 Y représente O ou N-CH<sub>3</sub>,

- un groupe  $(\text{CH}_2)_p\text{-Ar}$ , dans lequel  
p représente 0 ou 1, et

10 Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyl en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hydroxy, nitro, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, méthylènedioxy, ester, trifluorométhyl, trifluorométhoxy, cyano, morpholinyle ou le groupe



dans lequel

15 B représente O ou S ;

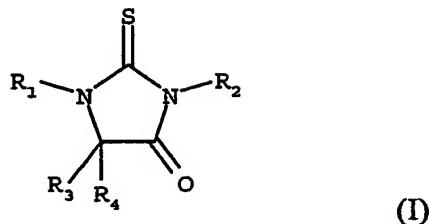
- R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe hydroxy, un groupe phényle ou un groupe benzyle,
- R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle en

20 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

avec la condition que l'un au moins des substituants R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques choisis parmi les groupes phényle ou pyridinyle ou que R<sub>1</sub> représente le groupe dibenzofuranyle.

25 b) les sels d'addition des composés de formule (I) avec un acide non toxique lorsque lesdits composés de formule (I) comprennent une fonction salifiable basique.

4) Composé dérivé de la 2-thiohydantoïne, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés de formule (I) :



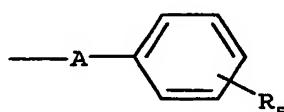
5 dans laquelle :

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, indépendamment l'un de l'autre, représentent
  - un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>,
  - un groupe alcèneyle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,
  - un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar dans lequel

10 n représente 0 ou 1, et

Ar représente un noyau phényle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, nitro, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, méthylènedioxy, carboxyle ou alcoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonyle, ou

15



dans lequel

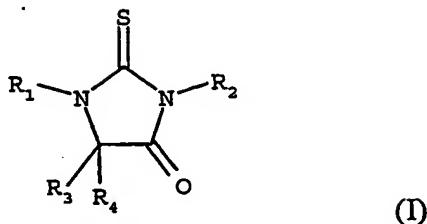
A représente CH<sub>2</sub>O ou OCH<sub>2</sub>, et,

20 R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ou un groupe carboxyle ou alcoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonyle,

- R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

avec la condition que l'un au moins des substituants R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques.

5) Composé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés de formule (I) :



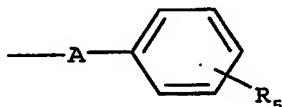
dans laquelle :

5 • R<sub>1</sub> représente

- un groupe alcèneyle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,
- un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar dans lequel

n représente 0 ou 1, et

10 Ar représente un noyau phényle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, nitro, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, carboxyle ou alcoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonyle, ou



dans lequel

15 A représente CH<sub>2</sub>O ou OCH<sub>2</sub>, et,

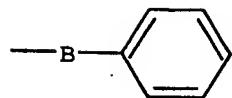
R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ou un groupe carboxyle ou alcoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonyle,

• R<sub>2</sub> représente

20 - un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>,

- un groupe alcèneyle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,
- un groupe -Ar, dans lequel

25 Ar représente un noyau phényle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, nitro, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, méthylènedioxy, carboxyle ou alcoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonyle, ou



dans lequel

B représente  $\text{CH}_2\text{O}$ , ou  $\text{OCH}_2$ ;

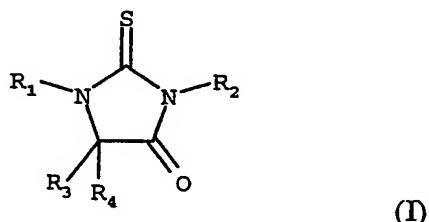
- $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,

avec la condition que l'un au moins des substituants  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques.

6) Composé dérivé de la 2-thiohydantoïne, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

- a) les composés de formule (I) :

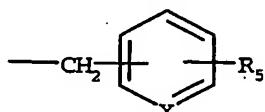
10



dans laquelle :

- $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$ , indépendamment l'un de l'autre, représentent
  - un groupe alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_5$ ,
  - un groupe alcèneyle en  $\text{C}_3\text{-C}_4$ ,
  - un groupe hydroxyalkyle en  $\text{C}_2\text{-C}_3$ , ou l'un de ses précurseurs ;
  - un groupe alcoxyalkyle en  $\text{C}_3\text{-C}_5$ ,
  - un groupe  $(\text{CH}_2)_p\text{-Ar}$ , dans lequel
    - p représente 0 ou 1, et

15 Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes hydroxy, nitro, cyano, alcoxy en  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , carboxyl, alcoxy( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )carbonyl, méthylthio, méthylènedioxy ou



25

dans lequel

X représente CH ou N,

R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ou un groupe hydroxy,

5 • R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent, chacun indépendamment, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

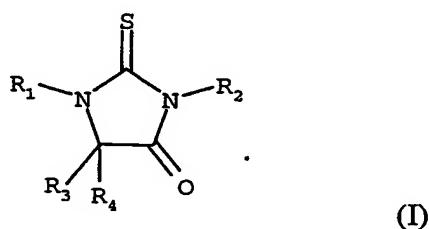
avec la condition que l'un au moins des substituants R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques choisis parmi les groupes phényle ou pyridinyle ;

b) les sels d'addition des composés de formule (I) avec un acide non toxique

10 lorsque lesdits composés de formule (I) comprennent une fonction salifiable basique.

7) Composé selon la revendication 6, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

a) les composés de formule I :



dans laquelle :

15 • R<sub>1</sub> représente

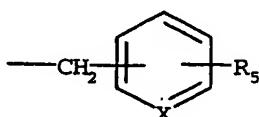
- un groupe alcényle en C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,

- un groupe (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar dans lequel

n représente 0 ou 1, et

Ar représente un noyau aromatique phényle, non substitué ou substitué par un

20 ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, nitro, ou le groupe



dans lequel

X représente CH ou N,

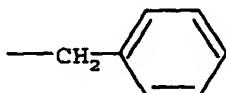
$R_5$  représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alcoxy en  $C_1$ - $C_3$ , ou un groupe hydroxy,

•  $R_2$  représente

- un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_5$ ,
- un groupe alcèneyle en  $C_3$ - $C_4$ ,
- un groupe hydroxyalkyle en  $C_2$ - $C_3$ , ou l'un de ses précurseurs,
- un groupe alcoxyalkyle en  $C_3$ - $C_5$ ,
- un groupe  $(CH_2)_p$ -Ar, dans lequel

$p$  représente 0 ou 1, et

Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes hydroxy, nitro, cyano, alcoxy en  $C_1$ - $C_3$ , carboxyl, alcoxy( $C_1$ - $C_4$ )carbonyl, méthylthio, méthylènedioxy ou



•  $R_3$  et  $R_4$  représentent, chacun indépendamment, un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_4$ ,

avec la condition que l'un au moins des substituants  $R_1$  et  $R_2$  comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques choisis parmi les groupes phényle ou pyridinyle.

b) les sels d'addition des composés de formule (I) avec un acide non toxique

lorsque lesdits composés de formule (I) comprennent une fonction salifiable basique.

8) Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'un des radicaux  $R_1$  ou  $R_2$  représente le groupe phénoxyphényle, phénylthiophényle, (phénylméthoxy)phényle ou (phénylméthyl)phényle, les radicaux  $R_3$  et  $R_4$  et l'autre radical  $R_1$  ou  $R_2$  sont tels que définis dans l'une des revendications 1 ou 2.

25 9) Composé selon l'une quelconque des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que l'un des radicaux  $R_1$  ou  $R_2$  représente le groupe phénoxyphényle, phénylthiophényle, les radicaux  $R_3$  et  $R_4$  et l'autre radical  $R_1$  ou  $R_2$  sont tels que définis dans l'une des revendications 2 ou 3.

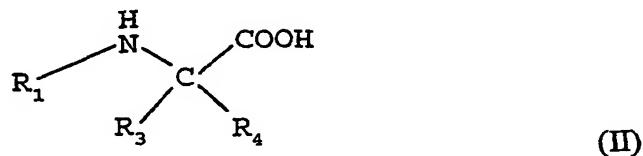
10) Composé selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5, caractérisé en ce que l'un des radicaux  $R_1$  ou  $R_2$  représente le groupe phenoxyphényle, phénylthiophényle, (phénylméthoxy)phényle ou (phénylméthyl)phényle, les radicaux  $R_3$  et  $R_4$  et l'autre radical  $R_1$  ou  $R_2$  sont tels que définis dans l'une des revendications 4 ou 5.

5 11) Composé selon l'une quelconque des revendications 6 ou 7, caractérisé en ce que l'un des radicaux  $R_1$  ou  $R_2$  représente le groupe phenoxyphényle, phénylthiophényle, (phénylméthoxy)phényle ou (phénylméthyl)phényle, les radicaux  $R_3$  et  $R_4$  et l'autre radical  $R_1$  ou  $R_2$  sont tels que définis dans l'une des revendications 6 ou 7.

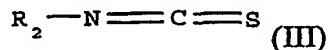
10 12) Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que  $R_3$  représente un groupe méthyle et  $R_4$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

13) Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

a) faire réagir un acide de formule

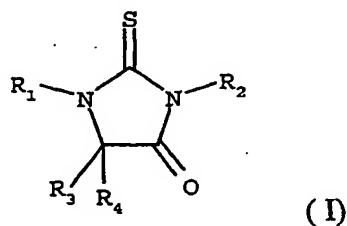


dans laquelle  $R_1$  et  $R_4$  sont tels que définis précédemment dans la revendication 1 et  $R_3$  représente H, alkyle en  $C_1-C_4$ , phényle ou benzyle, avec un isothiocyanate de formule (III),



20

dans laquelle  $R_2$  représente un groupe tel que défini précédemment dans la revendication 1, dans un solvant, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant, en présence d'une base et pendant 1 à 20 heures, pour obtenir le composé de formule (I)

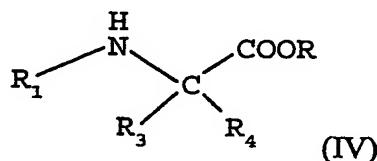


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  conservent la même signification que dans les produits de départ

5 b) si nécessaire, lorsque le composé de formule (I) obtenu ci-dessus comporte une fonction salifiable basique, telle que par exemple une amine, faire réagir ledit composé avec un acide minéral ou organique, dans un solvant anhydre, pour obtenir le sel du composé de formule (I).

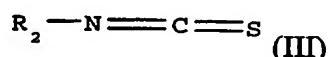
14) Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce qu'il consiste à :

a) faire réagir un ester de formule (IV)

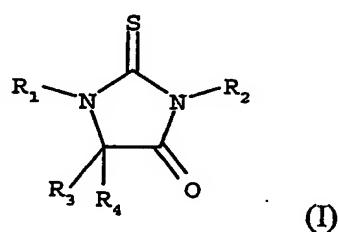


dans laquelle  $R_1$  et  $R_4$  sont tels que définis dans la revendication 1,  $R_3$  représente H, alkyle en  $C_1-C_4$ , phényle ou benzyle et R représente un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ , préférentiellement un groupe méthyle, éthyle ou isopropyle, avec un isothiocyanate de formule (III),

15



la réaction étant conduite dans un solvant, en présence d'un acide faible, à une température comprise entre  $80^\circ\text{C}$  et la température d'ébullition du solvant, pendant 20 0,5 à 5 heures, pour obtenir le composé de formule (I)



dans laquelle

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  conservent la même signification que dans les composés de départ ;

b) si nécessaire, dans le cas où le composé de formule (I) comprend une fonction salifiable basique, faire réagir ledit composé avec un acide pour obtenir le sel correspondant.

15) Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient, en association avec au moins un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12.

16) Composé de formule (I) ou l'un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 en tant que substance pharmacologiquement active.

10 17) Utilisation d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement du diabète et des maladies dues à une hyperglycémie.

18) Utilisation d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour la 15 préparation d'un médicament destiné au traitement des hypertriglycéridémies et des dyslipidémies.

19) Utilisation d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour la 20 préparation d'un médicament destiné au traitement de l'obésité.

20) Utilisation d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des accidents vasculaires cérébraux.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No  
FR 03/02904

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 C07D233/86 A61K31/415 C07D401/04 C07D401/12 C07D407/04  
 C07D407/12 A61P3/06 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SOLIMAN R. ET AL.: "preparation and antidiabetic activity of cyclic sulfonylthiourea derivatives" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 70, no. 8, 1981, pages 952-956, XP001146887 the whole document ---	1-20
A	BOZDAG O. ET AL.: "synthesis and hypoglycemic activity of some new flavone derivatives" ARZNEIMITTEL FORSCHUNG, vol. 50, no. 7, July 2002 (2002-07), pages 626-630, XP001146886 the whole document --- -/-	1-20

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
9 March 2004	19/03/2004

Name and mailing address of the ISA  
 European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schuemacher, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 03/02904

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 743 611 A (MALAMAS MICHAEL S ET AL) 10 May 1988 (1988-05-10) claim 1 ---	1-20
A	WO 97 19932 A (AMERICAN HOME PROD) 5 June 1997 (1997-06-05) cited in the application claim 1 ---	1-16
A	EP 0 721 944 B (SUNTORY LTD) 17 January 2001 (2001-01-17) cited in the application page 7, line 3 - line 4; claims 1,4 ---	1-16
A	WO 01 16122 A (MAXIA PHARMACEUTICALS INC) 8 March 2001 (2001-03-08) page 43 -page 45; claims 1,31-33 ---	1-20
A	EP 0 002 259 A (WELLCOME FOUND) 13 June 1979 (1979-06-13) page 11, line 7 - line 12; claim 1 ---	1-16
A	EP 0 580 459 A (ROUSSEL UCLAF) 26 January 1994 (1994-01-26) cited in the application claim 1 ---	1-16
A	US 2 839 403 A (KNOTT EDWARD B) 17 June 1958 (1958-06-17) claim 1; example 29 ---	1-14

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Internal Application No  
FR 03/02904

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 4743611	A 10-05-1988	EP	0251784 A2	07-01-1988
		JP	5000390 B	05-01-1993
		JP	63022565 A	30-01-1988
WO 9719932	A 05-06-1997	US	5554607 A	10-09-1996
		AU	1127697 A	19-06-1997
		CA	2238762 A1	05-06-1997
		EP	0876355 A1	11-11-1998
		JP	2000501100 T	02-02-2000
		WO	9719932 A1	05-06-1997
		ZA	9609973 A	27-05-1998
		US	5821372 A	13-10-1998
		TW	418195 B	11-01-2001
		US	5783707 A	21-07-1998
		TW	467903 B	11-12-2001
EP 0721944	B 17-07-1996	AT	198743 T	15-02-2001
		AU	3086095 A	04-03-1996
		DE	69519921 D1	22-02-2001
		DE	69519921 T2	13-06-2001
		EP	0721944 A1	17-07-1996
		US	5691335 A	25-11-1997
		ES	2155134 T3	01-05-2001
		WO	9604248 A1	15-02-1996
WO 0116122	A 08-03-2001	AU	6949900 A	26-03-2001
		AU	7349100 A	26-03-2001
		BR	0013671 A	10-06-2003
		CA	2383347 A1	08-03-2001
		CA	2384194 A1	08-03-2001
		CN	1384825 T	11-12-2002
		EP	1214304 A1	19-06-2002
		EP	1214305 A1	19-06-2002
		HU	0203367 A2	28-01-2003
		JP	2003508391 T	04-03-2003
		JP	2003531104 T	21-10-2003
		NO	20020960 A	22-04-2002
		WO	0116122 A1	08-03-2001
		WO	0116123 A1	08-03-2001
		US	2003153606 A1	14-08-2003
		US	6515003 B1	04-02-2003
		ZA	200202063 A	13-03-2003
		ZA	200202064 A	13-03-2003
EP 0002259	A 13-06-1979	AU	531493 B2	25-08-1983
		AU	4208778 A	07-06-1979
		DE	2862445 D1	08-11-1984
		DK	543178 A	02-06-1979
		EP	0002259 A2	13-06-1979
		JP	54092962 A	23-07-1979
		ZA	7806739 A	30-07-1980
EP 0580459	A 26-01-1994	FR	2693461 A1	14-01-1994
		AT	200077 T	15-04-2001
		AU	3987693 A	13-01-1994
		CA	2097248 A1	09-01-1994
		CN	1081182 A , B	26-01-1994
		DE	69330058 D1	03-05-2001

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International	Application No
PCT/EP 03/02904	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0580459	A	DE 69330058 T2 DK 580459 T3 EP 0580459 A1 ES 2155067 T3 GR 3035768 T3 HU 64527 A2 HU 9500325 A3 JP 6073017 A PT 580459 T RU 2116298 C1 US 5411981 A US 5627201 A US RE35956 E ZA 9303786 A	06-09-2001 11-06-2001 26-01-1994 01-05-2001 31-07-2001 28-01-1994 28-09-1995 15-03-1994 31-07-2001 27-07-1998 02-05-1995 06-05-1997 10-11-1998 30-05-1994
US 2839403	A	17-06-1958	BE 550650 A FR 1167731 A GB 800244 A
			28-11-1958 20-08-1958

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demar

internationale No

/FR 03/02904

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D233/86 A61K31/415 C07D401/04 C07D401/12 C07D407/04  
C07D407/12 A61P3/06 A61P3/10

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	SOLIMAN R. ET AL.: "preparation and antidiabetic activity of cyclic sulfonylthiourea derivatives" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 70, no. 8, 1981, pages 952-956, XP001146887 1e document en entier ---	1-20
A	BOZDAG O. ET AL.: "synthesis and hypoglycemic activity of some new flavone derivatives" ARZNEIMITTEL FORSCHUNG, vol. 50, no. 7, juillet 2002 (2002-07), pages 626-630, XP001146886 1e document en entier --- -/-	1-20

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 mars 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19/03/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Schuemacher, A

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Deman  
nationale No  
P... 3/02904

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 4 743 611 A (MALAMAS MICHAEL S ET AL) 10 mai 1988 (1988-05-10) revendication 1 ---	1-20
A	WO 97 19932 A (AMERICAN HOME PROD) 5 juin 1997 (1997-06-05) cité dans la demande revendication 1 ---	1-16
A	EP 0 721 944 B (SUNTORY LTD) 17 janvier 2001 (2001-01-17) cité dans la demande page 7, ligne 3 - ligne 4; revendications 1,4 ---	1-16
A	WO 01 16122 A (MAXIA PHARMACEUTICALS INC) 8 mars 2001 (2001-03-08) page 43 -page 45; revendications 1,31-33 ---	1-20
A	EP 0 002 259 A (WELLCOME FOUND) 13 juin 1979 (1979-06-13) page 11, ligne 7 - ligne 12; revendication 1 ---	1-16
A	EP 0 580 459 A (ROUSSEL UCLAF) 26 janvier 1994 (1994-01-26) cité dans la demande revendication 1 ---	1-16
A	US 2 839 403 A (KNOTT EDWARD B) 17 juin 1958 (1958-06-17) revendication 1; exemple 29 -----	1-14

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4743611	A 10-05-1988	EP 0251784 A2 JP 5000390 B JP 63022565 A	07-01-1988 05-01-1993 30-01-1988
WO 9719932	A 05-06-1997	US 5554607 A AU 1127697 A CA 2238762 A1 EP 0876355 A1 JP 2000501100 T WO 9719932 A1 ZA 9609973 A US 5821372 A TW 418195 B US 5783707 A TW 467903 B	10-09-1996 19-06-1997 05-06-1997 11-11-1998 02-02-2000 05-06-1997 27-05-1998 13-10-1998 11-01-2001 21-07-1998 11-12-2001
EP 0721944	B 17-07-1996	AT 198743 T AU 3086095 A DE 69519921 D1 DE 69519921 T2 EP 0721944 A1 US 5691335 A ES 2155134 T3 WO 9604248 A1	15-02-2001 04-03-1996 22-02-2001 13-06-2001 17-07-1996 25-11-1997 01-05-2001 15-02-1996
WO 0116122	A 08-03-2001	AU 6949900 A AU 7349100 A BR 0013671 A CA 2383347 A1 CA 2384194 A1 CN 1384825 T EP 1214304 A1 EP 1214305 A1 HU 0203367 A2 JP 2003508391 T JP 2003531104 T NO 20020960 A WO 0116122 A1 WO 0116123 A1 US 2003153606 A1 US 6515003 B1 ZA 200202063 A ZA 200202064 A	26-03-2001 26-03-2001 10-06-2003 08-03-2001 08-03-2001 11-12-2002 19-06-2002 19-06-2002 28-01-2003 04-03-2003 21-10-2003 22-04-2002 08-03-2001 08-03-2001 14-08-2003 04-02-2003 13-03-2003 13-03-2003
EP 0002259	A 13-06-1979	AU 531493 B2 AU 4208778 A DE 2862445 D1 DK 543178 A EP 0002259 A2 JP 54092962 A ZA 7806739 A	25-08-1983 07-06-1979 08-11-1984 02-06-1979 13-06-1979 23-07-1979 30-07-1980
EP 0580459	A 26-01-1994	FR 2693461 A1 AT 200077 T AU 3987693 A CA 2097248 A1 CN 1081182 A , B DE 69330058 D1	14-01-1994 15-04-2001 13-01-1994 09-01-1994 26-01-1994 03-05-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demar

rationale No

PCT/ISA/210 03/02904

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0580459	A	DE 69330058 T2 DK 580459 T3 EP 0580459 A1 ES 2155067 T3 GR 3035768 T3 HU 64527 A2 HU 9500325 A3 JP 6073017 A PT 580459 T RU 2116298 C1 US 5411981 A US 5627201 A US RE35956 E ZA 9303786 A	06-09-2001 11-06-2001 26-01-1994 01-05-2001 31-07-2001 28-01-1994 28-09-1995 15-03-1994 31-07-2001 27-07-1998 02-05-1995 06-05-1997 10-11-1998 30-05-1994
US 2839403	A 17-06-1958	BE 550650 A FR 1167731 A GB 800244 A	28-11-1958 20-08-1958

# TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGEÉE DE  
LA RECHERCHE INTERNATIONALE

**PCT**

Destinataire		
CABINET BEAU DE LOMENIE		
A l'att. de Gillard, Marie-Louise		
158, Rue de l'Université		
75340 Paris Cedex 07		
FRANCE		
<b>ORDRE REÇU</b>		
23.03.04 03540		
Cabinet Beau de Loménie		

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU  
RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE  
OU DE LA DECLARATION

(règle 44.1 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>15144MLG26FD</b>	Date d'expédition (jour/mois/année) <b>19/03/2004</b>
Demande internationale n° <b>PCT/FR 03/02904</b>	POUR SUITE A DONNER voir les paragraphes 1 et 4 ci-après
Déposant <b>LABORATOIRES FOURNIER S.A.</b>	Date du dépôt international (jour/mois/année) <b>03/10/2003</b>

1.  Il est notifié au déposant que le rapport de recherche internationale a été établi et lui est transmis ci-joint.

**Dépôt de modifications et d'une déclaration selon l'article 19 :**

Le déposant peut, s'il le souhaite, modifier les revendications de la demande internationale (voir la règle 46):

**Quand?** Le délai dans lequel les modifications doivent être déposées est de deux mois à compter de la date de transmission du rapport de recherche internationale ; pour plus de précisions, voir cependant les notes figurant sur la feuille d'accompagnement.

**Où?** Directement auprès du Bureau international de l'OMPI  
34, chemin des Colombettes  
1211 Genève 20, Suisse  
n° de télécopieur: (41-22)740.14.35

**Pour des instructions plus détaillées**, voir les notes sur la feuille d'accompagnement.

2.  Il est notifié au déposant qu'il ne sera pas établi de rapport de recherche internationale et la déclaration à cet effet, prévue à l'article 17.2)a), est transmise ci-joint.

3.  **En ce qui concerne la réserve** pouvant être formulée, conformément à la règle 40.2, à l'égard du paiement d'une ou de plusieurs taxes additionnelles, il est notifié au déposant que

la réserve ainsi que la décision y relative ont été transmises au Bureau international en même temps que la requête du déposant tendant à ce que le texte de la réserve et celui de la décision en question soient notifiés aux offices désignés.

la réserve n'a encore fait l'objet d'aucune décision; dès qu'une décision aura été prise, le déposant en sera avisé.

4. **Mesure(s) consécutive(s)** : Il est rappelé au déposant ce qui suit:

Peu après l'expiration d'un délai de **18 mois** à compter de la date de priorité, la demande internationale sera publiée par le Bureau international. Si le déposant souhaite éviter ou différer la publication, il doit faire parvenir au Bureau international une déclaration de retrait de la demande internationale, ou de la revendication de priorité, conformément aux règles 90bis.1 et 90bis.3, respectivement, avant l'achèvement de la préparation technique de la publication internationale.

Dans un délai de **19 mois** à compter de la date de priorité, le déposant doit présenter la demande d'examen préliminaire international s'il souhaite que l'ouverture de la phase nationale soit reportée à 30 mois à compter de la date de priorité (ou même au-delà dans certains offices).

Dans un délai de **20 mois** à compter de la date de priorité, le déposant doit accomplir les démarches prescrites pour l'ouverture de la phase nationale auprès de tous les offices désignés qui n'ont pas été élus dans la demande d'examen préliminaire international ou dans une élection ultérieure avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou qui ne pouvaient pas être élus parce qu'ils ne sont pas liés par le chapitre II.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale   Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé  <b>Nora Hick</b>
---	--